

Еженедельный режим применения топотекана в лечении рецидивирующего рака яичников: поиск альтернатив в борьбе за качество жизни

Е.Г. Новикова¹, И.А. Корнеева¹, Е.А. Ронина¹, С.А. Щельцына¹, Е.Д. Пашанов²

¹ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий; ²медицинский отдел компании «GlaxoSmithKline», Москва

Контакты: Ирина Александровна Корнеева andavakor@mail.ru

Основными целями исследования являлись определение эффективности и оценка безопасности применения топотекана (Гикамтин) при внутривенном введении в дозе 4 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла терапии у пациенток с рецидивом рака яичников. В результате был выявлен ряд преимуществ использования топотекана у больных с данным диагнозом.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, топотекан, эффективность, качество жизни

Weekly topotecan regimen in the treatment of recurrent ovarian cancer: search for alternatives to upholding the quality of life

E.G. Novikova¹, I.A. Korneyeva¹, E.A. Ronina¹, S.A. Shcheltsyna¹, E.D. Pashanov²

¹P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncological Studies, Russian Agency for Medical Technologies;

²Medical Department, GlaxoSmithKline, Moscow

The main goals of the study were to evaluate the efficacy and safety of intravenous topotecan (Hycamtin) used in a dose of 4 mg/m² on days 1, 8, and 15 of a 28-day course of therapy in patients with recurrent ovarian cancer. The study revealed a number of benefits from use of topotecan in patients with this diagnosis.

Key words: ovarian cancer, recurrence, topotecan, efficacy, quality of life

Рак яичников (РЯ) в России занимает 3-е место в структуре онкогинекологической заболеваемости и является ведущей причиной смерти, превосходящей по численности другие гинекологические заболевания. В 2008 г. по данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии зарегистрирована 12 761 пациентка с впервые выявленным диагнозом РЯ. Прирост заболеваемости в период с 1998 по 2008 г. составил 13,63%. В структуре смертности женского населения от гинекологического рака наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования яичников (5,7%), тела матки (4,8%) и шейки матки (4,6%). Существенна роль РЯ и рака шейки матки как причины смерти женщин в возрасте моложе 30 лет (3,3 и 8,4% соответственно) [1].

В лечении этой патологии большое значение имеет комбинация хирургического и химиотерапевтического (ХТ) подходов. Накопленный большой ретроспективный опыт показал, что выполнение оперативного вмешательства в оптимальном и субоптимальном объемах (резидуальная опухоль

диаметром <1 см) ассоциировано с улучшением выживаемости [2].

Использование комбинации таксанов и платиновых производных в 1-й линии ХТ привело к увеличению частоты получения ответа на лечение, а также к пролонгации безрецидивной и общей выживаемости. Но, несмотря на эффективность 1-й линии терапии, в течение первых 2 лет у большинства больных развивается рецидив заболевания. В зависимости от времени его констатации различают платиночувствительные, потенциально (частично) платиночувствительные, платинорезистентные и рефрактерные формы заболевания (табл. 1).

При этом частота ответа на последующее лечение находится в прямой зависимости от длительности безрецидивного интервала (treatment-free interval – TFI), ответа на платиносодержащую инициальную терапию, продолжительности бесплатинового интервала (platinum-free interval – PFI).

При развитии рецидива опухоль чаще всего резистентна к использованным ранее цитостатикам, поэтому для достижения объективного ответа должны использоваться моноагенты или комби-

Таблица 1. Виды рецидивов РЯ и сроки их развития

Вид рецидива	Срок возникновения рецидива с момента окончания лечения препаратами платины, мес
Платиночувствительный	≥12
Потенциально (частично) платиночувствительный	6–12
Платинорезистентный	<6
Платинорефрактерный	Прогрессирование на фоне лечения 1-й линии

нации с учетом различных механизмов действия. Последовательность в выборе режима может оказать непосредственное влияние на эффективность и безопасность дальнейшей терапии [3].

Большое число исследований новых препаратов и их комбинаций направлено на поиск режимов, которые позволят пролонгировать ремиссию или стабилизацию процесса, снизить имеющуюся токсичность без ухудшения качества жизни больных.

Мультивариантный анализ результатов лечения рецидивов у 92 пациенток с предыдущим платиновым режимом, включенных в 5 исследований II фазы, продемонстрировал в 10% случаев ответ на лечение при TFI <6 мес, 29% — от 6 до 12 мес и 84% — >12 мес [4].

Е. Pujade-Lauraine и соавт. [5] в процессе изучения результатов терапии, проведенной у 583 больных с распространенными стадиями РЯ, установили, что независимыми предикторными и ключевыми факторами при лечении рецидивов являются показатели TFI и ответ на терапию 1-й линии или предыдущее лечение. Уровень ответа у пациенток со стабилизацией заболевания и TFI <12 мес колебался от 24 до 35%, >12 мес — от 52 до 62%.

При проведении ретроспективного анализа историй болезни 178 женщин с рецидивами РЯ выявлено, что высокие цифры ответа на лечение (55–75%) отмечены в тех случаях, когда PFI составлял от 12 до 17 мес, а для промежутка длительностью <12 мес данный показатель составил 33% [6].

В 1991 г. М. Macgman и соавт. [6] были опубликованы результаты ответа, полученного при осуществлении платиновой реиндукции у пациенток с рецидивами распространенного РЯ. Уровни ответа составили 27 и 17% для группы больных с PFI <12 мес, 33 и 27% — 12–24 мес и 59 и 57% — в случае возврата к платиносодержащей терапии через 24 мес.

Таким образом, на основании накопленных данных можно сделать вывод о том, что в последние годы

наметилась тенденция к изменению традиционной парадигмы лечения развития рецидива РЯ после 1-й линии терапии. Все пациентки были разделены на 2 большие группы: платиночувствительные — с развитием рецидива в течение >6 мес после проведения 1-й линии терапии и платинорезистентные — с интервалом длительностью <6 мес. При достаточно большом числе цитостатиков, используемых при платинорезистентных формах, эффективность терапии оставалась желать лучшего (табл. 2).

Таблица 2. Оценка эффективности применения цитостатиков у больных с рецидивом РЯ

Цитостатик	Число больных	Ответ, %
Пегилированный липосомальный доксорубин	428	18
Топотекан	882	17
Паклитаксел	1580	22
Пероральный этопозид	234	31
Гемцитабин	181	18
Гексаметилмеламин	235	18
Оксалиплатин	118	23
Винорельбин	71	23

Для лечения платиночувствительного рецидива в настоящее время рекомендовано использование следующих схем:

- карбоплатин в качестве моноагента;
- карбоплатин + гемцитабин;
- карбоплатин + паклитаксел;
- карбоплатин + доцетаксел;
- карбоплатин + пегилированный липосомальный доксорубин.

Основные принципы лечения платинорезистентных форм включают:

- применение цитостатиков, активных в отношении резистентного заболевания;
- проведение монотерапии;
- лечение до прогрессирования или возникновения неприемлемой токсичности;
- использование препаратов с паллиативной целью для осуществления контроля симптомов болезни;
- отличие профиля токсичности применяемого режима от токсичности предыдущих режимов.

Таким образом, основной задачей терапии резистентных форм болезни является пролонгация бесплатинового интервала с целью последующего осуществления платиновой реиндукции (рис. 1).

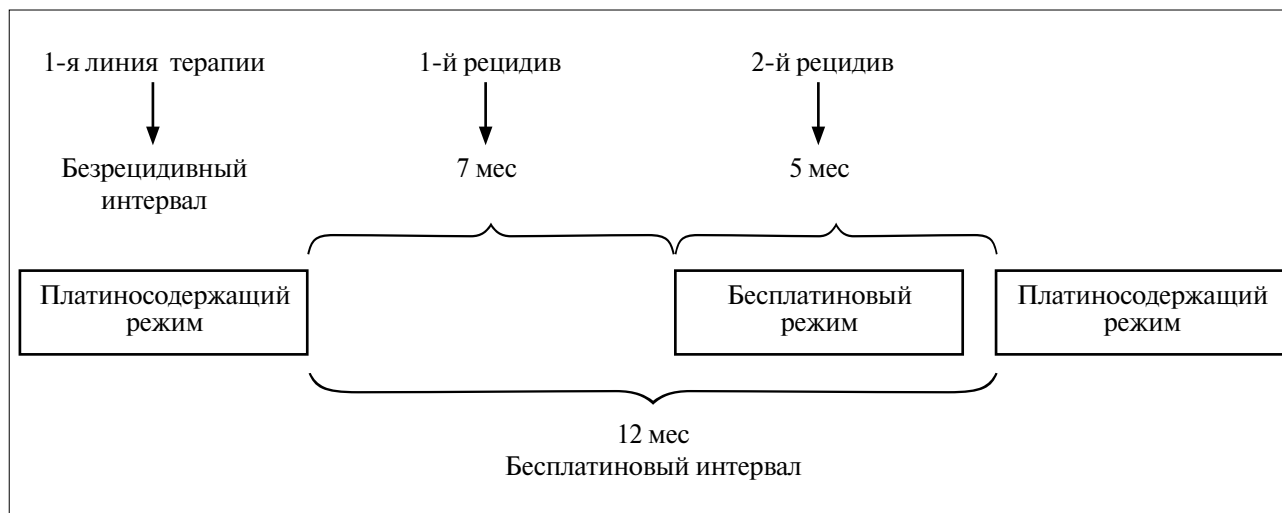


Рис. 1. Пролонгация бесплатинового интервала

Среди большого числа препаратов, применяющихся в качестве 2-й линии терапии резистентного РЯ, в настоящее время активно изучают пегилированный липосомальный доксорубин (12–26% исследований), пероральный этопозид (27%), винорельбин (15–30%), гемцитабин (13–22%), доцетаксел (24–36%) и топотекан (12–19%). Следует отметить, что топотекан позиционируется не только как ингибитор топоизомеразы I, но и как препарат, дополнительно оказывающий антиангиогенное действие за счет ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток [7, 8]. В исследовании A.N. Gordon и соавт. [9] частота достижения объективного ответа на терапию составила 17% (4,7 – полный и 12,3 – частичный ответ опухоли на лечение) для всех 235 пациенток при медиане без прогрессирования равной 17 нед и общей выживаемости – 56,7 нед. Для группы платиночувствительного РЯ эти показатели равнялись 9 и 19,8% соответственно. Длительность времени до прогрессирования составила 23,3, общая выживаемость – 71,1 нед. В платинорезистентной группе пациенток стабилизация заболевания была достигнута в 42,7% случаев, полный и частичный ответы – в 6,5%. Продолжительность времени до прогрессирования составила 13,6, общая выживаемость – 41,3 нед. В том же исследовании был отмечен высокий уровень гематологической токсичности (развитие нейтропении III–IV степени зафиксировано у 77% больных, лейкопении III–IV степени – у 50%, тромбоцитопении и анемии III–IV степени – у 34 и 28% соответственно). Значительные затраты во время проведения лечения, по-видимому, были связаны с проведением поддерживающей терапии, включавшей использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, эритропоэтинов, переливание эритроцитарной и тромбоцитной массы, свежезамороженной плазмы. Следовательно, целесообразно проведение дальнейших исследований

по изучению альтернативных режимов и доз введения цитостатиков для снижения уровня токсичности без потери качества лечения.

На экспериментальных моделях опухоли толстой кишки в преклинических исследованиях выявлено, что фармакокинетика классического и еженедельного режимов была равноценной, а эффективность – дозозависимой [10]. Предпосылками к изучению применения топотекана в еженедельном режиме послужили данные о том, что уровни внутриклеточной топоизомеразы I после воздействия топотекана возвращались к исходным показателям через 7 дней [11].

Опубликованные в 2007 г. T. Safra и соавт. [3] результаты лечения 63 пациенток по еженедельной схеме вызвали большой интерес в связи с почти 10-кратным снижением уровня гематологической токсичности (нейтропении III–IV степени имела место в 7,9% случаев, тромбоцитопения III степени – в 4,8%, IV степени – 0). При этом общий ответ на лечение составил 23,8% (включены платинорезистентные и платиночувствительные формы), медиана времени до прогрессирования – 6,2, общей выживаемости – 22,3 нед [3].

Изучение новых схем, используемых в лечении рецидивирующего РЯ, позволит удлинить бесплатиновый интервал с последующей возможностью осуществления платиновой реиндукции, уменьшить проявления кумулятивной нефро- и нейротоксичности после терапии платиновыми производными, повысить эффективность терапии платиной в последующих периодах лечения этого хронического заболевания.

Основными целями исследования, проведенного в отделении гинекологии ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, были определение эффективности и оценка безопасности применения топотекана (Гикамтин) при внутривенном его введении в дозе 4 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 36 больных с рецидивами или продолженным ростом РЯ, оценка проведена у 33 пациенток. Медиана возраста — 53,8 года. WHO-статус (WHO — World Health Organization): медиана — 1 (от 0 до 1). У большинства (91%) больных диагностированы III–IV стадии болезни. В 89% случаев имел место серозный гистотип опухоли, 11% были представлены смешанными (серозные с элементами светлоклеточных) опухолями.

В качестве 2-й линии терапии топотекан использовался у 46% больных, 3-й и 4-й — у 31 и 17% соответственно. У 2 (6%) пациенток топотекан применяли в 5-й и 8-й линиях лечения. Таким образом, более чем у половины больных до начала терапии топотеканом в анамнезе отмечалось ≥ 2 линий предшествующей терапии.

Платинорезистентные формы составили 39,4% случаев, платиночувствительные — 60,6% (рис. 2).

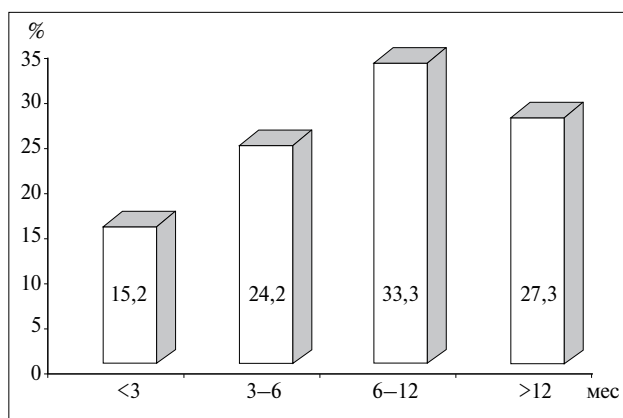


Рис. 2. ФТТ после окончания первичного лечения

У большинства (94,4%) пациенток рецидивы характеризовались клиническими и радиологическими признаками и только у 2 (5,6%) больных из платиночувствительной группы было оцениваемое заболевание (маркерный рецидив).

Таблица 3. Эффективность изучаемого режима

Ответ	Число больных, n=33 (%)	Платино-резистентный рецидив		Платино-чувствительный рецидив	
		ФТИ, мес		ФТИ, мес	
		<6 (n=13)	6–12 (n=11)	>12 (n=9)	
Общий	7 (21,2)	2 (15,4)	2 (18,2)	3 (33,3)	
Полный	6 (18,2)	1 (7,7)	2 (18,2)	3 (33,3)	
Частичный	1 (3)	1 (7,7)	—	—	
Стабилизация	3 (9,1)	2 (15,4)	1 (9,1)	—	
Гексаметилмеламин	23 (69,7)	9 (69,2)	8 (72,7)	6 (66,7)	
Длительность					
Медиана, нед	10,7	4,5	4,7	28,3	

Распределение пациенток по уровню опухолевого маркера СА 125 перед началом терапии топотеканом представлено на рис. 3.

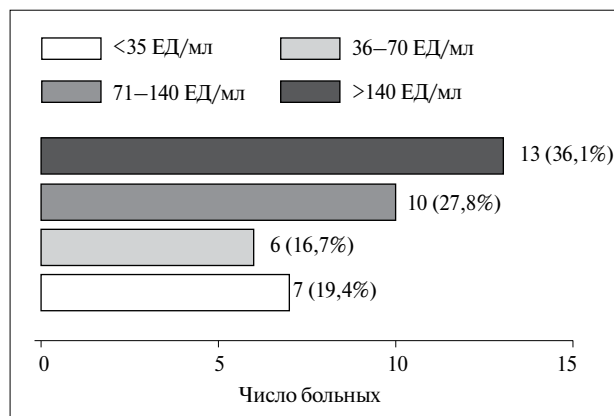


Рис. 3. Распределение больных по уровню СА 125 перед применением топотекана (Гикамтин®)

С учетом полученных данных установлено, что у 80,6% больных, включенных в исследование, уровень маркера до начала терапии топотеканом превышал 35 ЕД/мл.

Медиана ФТИ перед включением пациенток в исследование составила для платинорезистентной группы (первый безрецидивный интервал < 6 мес) 3,5 мес, для потенциально платиночувствительной (6–12 мес) — 6,5 мес, для платиночувствительной (> 12 мес) — 5 мес. В группе с ФТИ > 12 мес результат оказался хуже, поскольку топотекан был использован в качестве 3, 4 и 8-й линий ХТ.

У 33 оцененных пациенток было проведено 149 курсов, медиана — 4 (от 2 до 6) курса.

Общий ответ (сумма полного и частичного ответов) для всей исследуемой группы больных был достигнут в 21,2% (7 из 33) случаев, в то время как для платинорезистентных — в 15,4% (2 из 13), для потенциально платиночувствительных (6–12 мес) — в 18,2% (2 из 11), для чувствительных (> 12 мес) — в 33,3% (3 из 9). Распределение пациенток по уровню ответа на проведенное лечение представлено в табл. 3.

При анализе медианы длительности времени до прогрессирования были зарегистрированы практически одинаковые показатели в группах платинорезистентного и потенциально платиночувствительного РЯ — 4,5 и 4,7 нед соответственно. В то же время для группы больных с первым безрецидивным интервалом равным >12 мес этот показатель составил 28,3 нед. Полученные данные еще раз доказывают то, что прогноз заболевания, а также эффективность последующих линий терапии находятся в прямой зависимости от продолжительности первого безрецидивного интервала.

В отличие от классической 5-дневной схемы использования топотекана еженедельный режим отличается хорошей переносимостью, отсутствием проявлений кумулятивной токсичности. Развитие нейтропении III–IV степени зафиксировано у 3 (8,4%) пациенток, тромбоцитопении III–IV степени — у 2 (5,6%). Признаков клинически значимой негематологической токсичности не отмечено (табл. 4).

Таблица 4. Токсичность еженедельного режима применения топотекана

Токсичность	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Гематологическая:				
анемия	22,2	8,3	—	—
тромбоцитопения	13,8	5,6	2,8	2,8
нейтропения	25	16,7	5,6	2,8
Негематологическая:				
тошнота/рвота	19,4	5	—	—
диарея	8,3	—	—	—
стоматит	5,6	—	—	—
слабость	13,8	5,6	—	—
почечная	—	2,8	—	—
печеночная	2,8	—	5,6	23

Примечание. Представлено число больных в процентах.

Предварительный анализ безопасности и токсичности данного режима введения топотекана показал отсутствие влияния на качество жизни, удобство введения, возможность использования в амбулаторных условиях.

При оценке кумулятивной выживаемости с момента начала терапии топотеканом медиана выживаемости больных исследуемой группы составила 18 мес (рис. 4).

При анализе кумулятивной выживаемости от начала первичного комбинированного лечения медиана составила 65 мес (рис. 5), что свидетельствует о целесообразности выбора терапевтической тактики в отношении достаточно тяжелого контингента больных с рас-

пространенными стадиями процесса и прогностически неблагоприятными факторами.

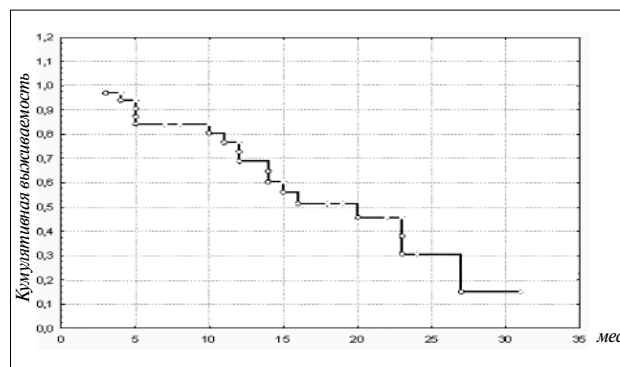


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость от начала терапии топотеканом

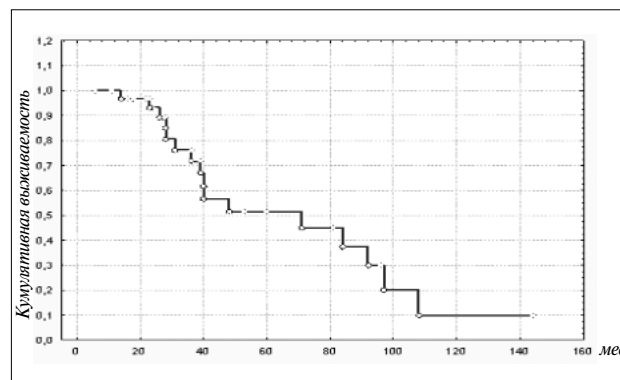


Рис. 5. Кумулятивная выживаемость от начала первичного комбинированного лечения (медиана)

Выводы

При проведении данного исследования отмечены следующие преимущества еженедельного режима введения топотекана:

- возможность удлинения интервала без использования платиновых производных с последующим осуществлением платиновой реиндукции;
- равноценная эффективность применения еженедельной и классической схем;
- увеличение общей выживаемости;
- минимизация проявлений токсичности, вызванных проведением терапии;
- отсутствие необходимости в применении дорогостоящей сопроводительной терапии;
- возможность проведения терапии в амбулаторных условиях;
- поддержание качества жизни;
- отсутствие дженериков и использование только оригинального препарата, что делает сопоставимыми результаты исследований, полученных в разных клиниках и странах.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010; с. 130–1.
2. Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009;374 (9698):1371–82.
3. Safra T., Menczer J., Bernstein R., Shpigel S. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:205–10.
4. Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. Epithelial ovarian cancer. In: Principles and practice of gynecologic oncology. Ozols RF, Rubin S.C., Thomas G. eds. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005; p. 919–22.
5. Pujade-Lauraine E., Paraiso D., Cure H. Predicting the effectiveness of chemotherapy (CX) in patients with recurrent ovarian cancer (ROC): a GINECO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:abstr 829.
6. Marcman M., Marcman J., Webster K. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol* 2004;22:3120–5.
7. Hertzberg R.P., Caranfa M.J., Hecht S.M. On mechanism of topoisomerase I inhibition by camptotecine: evidence for binding to an enzyme-DNA complex. *Biochemistry* 1989;28:4629–38.
8. Clements M.K., Jones C.B., Cumming M., Daoud S.S. Antiangiogenic potential of camptotecine and topotecan. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;44:411–6.
9. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312–22.
10. Marcman M., Hall J. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2365–9.
11. Bence A., Mattingly C. Evaluation of topotecan cytotoxicity and topoisomerase I levels in non-small cell lung cancer cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002; 43:247; abstr 1227.

Эффективная терапия рецидивирующего рака яичников



Краткая инструкция по применению препарата ГИКАМТИН®

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Противоопухолевое средство. Ингибитор топоизомеразы-1
КОД АТХ: L01XX17

ФАРМАКОДИНАМИКА: Противоопухолевое действие топотекана обусловлено ингибированием топоизомеразы-1, фермента, непосредственно участвующего в репликации ДНК (топоизомеразы-1 ослабляет торсионное напряжение, возникающее впереди перемещающегося репликационного разветвления). Топотекан ингибирует топоизомеразу-1, стабилизируя ковалентный комплекс фермента и спирально-расщепленной ДНК, который является промежуточным звеном каталитического механизма. Клеточные последствия ингибирования топотеканом топоизомеразы-1 заключаются в индукции разрывов односпиральной ДНК.

ПОКАЗАНИЯ: Рак яичников. Мелкоклеточный рак легкого. 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 к топотекану или другим компонентам, входящим в состав препарата. Выраженное угнетение функции костного мозга (количество нейтрофилов <1500/мкл, количество тромбоцитов <100000/мкл). Беременность и период лактации. Детский возраст (отсутствие достаточного опыта).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Топотекан должен назначаться врачом, имеющим опыт работы с цитотоксическими препаратами.

Топотекан не рекомендуется применять в качестве единственного препарата для первой линии терапии. Гематологическая токсичность топотекана зависит от его дозы, необходимо регулярно проводить развернутые анализы крови с определением уровня гемоглобина, гематокрита, подсчетом количества лейкоцитов и тромбоцитов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: Возможно усиление миелосупрессии при комбинированном применении топотекана с другими цитотоксическими веществами, что требует снижения его дозы.

При комбинировании препаратов платины с пятидневной схемой введения топотекана характер взаимодействия топотекана с препаратами платины зависит от того, назначают препараты платины в 1-й или в 5-й день применения топотекана, в связи с чем необходима коррекция дозировки топотекана в соответствии с одной из приведенных ниже схем:

- цисплатин в 1-й день в дозе 50 мг/м² и топотекан в дозе 0,75 мг/м² с 1-го по 5-й день;
- цисплатин в 5-й день в дозе 50 мг/м² и топотекан в дозе 1,25 мг/м² с 1-го по 5-й день;
- карбоплатин в 1-й день: AUC 5 (формула Калверта), топотекан в дозе 0,5 мг/м² с 1-го по 5-й день;
- карбоплатин в 5-й день: AUC 5 (формула Калверта), топотекан в дозе 1,0 мг/м² с 1-го по 5-й день;

Топотекан не ингибирует ферменты, входящие в систему человеческих цитохромов P450, поэтому сочетание с ондансетроном, гранисетроном, морфином или кортикостероидами не оказывает существенного влияния на фармакокинетику топотекана.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат вводится в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. Перед назначением курса терапии Гикамтином количество нейтрофилов должно быть 1500/мкл, тромбоцитов — 100000/мкл, уровень гемоглобина — 9 г/дл.

Мелкоклеточный рак легкого. Рак яичников. По 1,5 мг/м² ежедневно в течение 5 последовательных дней с интервалом 3 недели перед началом каждого курса. Рекомендуется провести минимум 4 курса терапии, поскольку у пациентов с раком яичника среднее время наступления эффекта составляет 8–11,7 недель, а у пациентов с мелкоклеточным раком легкого — 6,1 недель.

Рак шейки матки. По 0,75 мг/м² в 1-й, 2-й и 3-й дни. В 1-й день терапии перед введением Гикамтина проводится инфузия цисплатина в дозе 50 мг/м². Эта схема повторяется каждый 21 день, всего 6 курсов. При появлении признаков прогрессирования заболевания Гикамтин следует отменить.

Повторные курсы Гикамтина можно проводить только при следующих показателях: нейтрофилы — 1000/мкл при мелкоклеточном раке легкого или раке яичников и 15000/мкл при раке шейки матки, тромбоциты — 100000/мкл, гемоглобин — 9 г/дл. При выраженной нейтропении (<500/мкл) в течение 7 дней или более или фебрильной нейтропении или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении следует снизить дозу препарата при мелкоклеточном раке легкого или раке яичников до 1,25 мг/м² в день или при необходимости до 1,0 мг/м² в день, при раке шейки матки — до 0,6 мг/м² либо в последующих курсах назначать профилактически гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), начиная с 6-го дня курса при мелкоклеточном раке легкого или раке яичников и с 4-го дня при раке шейки матки (после завершения терапии топотеканом). Если нейтропения не устраняется после назначения G-CSF, дозы топотекана должны быть уменьшены.

Дозы должны быть аналогичным образом уменьшены, если количество тромбоцитов снизилось до уровня < 25000/мкл при мелкоклеточном раке легкого и <100000/мкл при раке шейки матки. При мелкоклеточном раке легкого и раке яичников топотекан отменяется, если из-за побочных эффектов требуется снижение дозы ниже 1,0 мг/м².

Дозы у пациентов с нарушением функции почек:

Моноterapia: Для пациентов с клиренсом креатинина 40 мл/мин коррекции режима дозирования не требуется. Рекомендуемая доза для пациентов с клиренсом креатинина от 20 до 39 мл/мин составляет 0,75 мг/м² в день. Рекомендации по режиму дозирования у пациентов со сниженным клиренсом креатинина 20 мл/мин отсутствуют из-за недостаточного количества данных. Комбинированная терапия: Начинать терапию Гикамтином в комбинации с цисплатином при раке шейки матки рекомендуется только при концентрации креатинина не

выше 1,5 мг/дл. Если во время терапии уровень креатинина превысит 1,5 мг/дл, следует выполнять рекомендации инструкции по применению цисплатина по уменьшению его дозы/отмене. В случае отмены цисплатина нет достаточного количества данных, касающихся продолжения монотерапии Гикамтином у больных раком шейки матки. Дозы у пациентов с нарушениями функции печени: Для пациентов с нарушениями функции печени (билирубин плазмы от 15 до 100 мг/л) коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Органы кроветворения: В ходе исследований по определению терапевтической дозы Гикамтина была установлена зависимость от дозы предсказуемая и обратимая гематологическая токсичность без признаков кумуляции. При проведении длительной терапии не было разницы в частоте встречаемости гематологической токсичности в течение первых 6 курсов лечения по сравнению с последующими. Наиболее типичными формами гематологической токсичности в клинических исследованиях были следующие: очень часто — нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; часто — панцитопения; редко — выраженные кровотечения, обусловленные нейтропенией.

Негематологические нежелательные явления: часто — реакции гиперчувствительности, включая сыпь; очень часто — диарея, тошнота, рвота, боли в животе, запор, стоматит, анорексия; часто — гипербилирубинемия; очень часто — алопеция; очень часто — повышение температуры тела, утомляемость, астения, вторичные инфекции; часто — слабость, сепсис; очень редко — эхиозы, кровоизлияния.

ПЕРЕДОЗИРОВКА: Симптомы: нарастающее угнетение функции костного мозга и стоматит. Лечение: антидот при передозировке топотекана неизвестен. Лечение симптоматическое.

ФОРМА ВЫПУСКА: Активный ингредиент: каждый флакон содержит 4 мг топотекана гидрохлорида (в пересчете на топотекан). Вспомогательные вещества: винная кислота, маннитол, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид. В упаковке по 1 или по 5 флаконов.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА: Лиофилизат разводится в 4 мл стерильной воды для инъекций до концентрации 1 мг/мл. Полученный раствор необходимо разбавить 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций или 5% раствором декстрозы и довести окончательную концентрацию топотекана до 25–50 мкг/мл. Приготовленный раствор сохраняет стабильность в течение 24 часов при температуре 5–30°C.

ГИКАМТИН®
(топотекана гидрохлорид)