



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЛАСТЕТ

Регистрационный номер: П N014897/01

Торговое наименование: Ластет

Международное непатентованное наименование: этопозид

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула 50 мг содержит:

действующее вещество: этопозид 50 мг;

вспомогательные вещества: лимонная кислота 2,5 мг, гидроксипропилцеллюлоза 1,8 мг, глицерин концентрированный 18,0 мг, макрогол 400 577,7 мг;

капсула: желатин 186,0 мг, сорбитола раствор 18,6 мг, глицерин концентрированный 74,4 мг, этилпарагидроксибензоат 0,74 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,37 мг, титана диоксид 1,1 мг, краситель железа оксид красный 0,09 мг, хлористоводородная кислота q.s., вода очищенная q.s.

Одна капсула 100 мг содержит:

действующее вещество: этопозид 100 мг;

вспомогательные вещества: лимонная кислота 5,0 мг, гидроксипропилцеллюлоза 3,6 мг, глицерин концентрированный 36,0 мг, макрогол 400 1155,4 мг;

капсула: желатин 290,0 мг, сорбитола раствор 29,0 мг, глицерин концентрированный 116,0 мг, этилпарагидроксибензоат 1,16 мг, пропилпарагидроксибензоат 0,58 мг, титана диоксид 0,58 мг, краситель железа оксид красный 0,58 мг, хлористоводородная кислота q.s., вода очищенная q.s.

Описание

Капсулы 50 мг: мягкие желатиновые капсулы светлого красно-оранжевого цвета, содержащие прозрачную от бесцветного до слегка желтого цвета вязкую жидкость.

Капсулы 100 мг: мягкие желатиновые капсулы темного красно-оранжевого цвета, содержащие прозрачную от бесцветного до слегка желтого цвета вязкую жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – алкалоид

Код АТХ: L01CB01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика:

Этопозид представляет собой полусинтетическое производное подофиллотоксина. Механизм действия связан с ингибированием топоизомеразы II. Этопозид оказывает цитотоксическое действие за счет повреждения ДНК. Препарат блокирует митоз, вызывая гибель клеток в G2-фазе и поздней S-фазе митотического цикла. Высокие концентрации препарата вызывают лизис клеток в премитотической фазе. Этопозид также подавляет проникновение нуклеотидов через плазматическую мембрану, что препятствует синтезу и восстановлению ДНК.

Фармакокинетика:

После приема внутрь этопозид всасывается из желудочно-кишечного тракта. Средняя биодоступность составляет 50% и не изменяется при приеме пищи. Препарат обнаруживается в плевральной жидкости, печени, селезенке, почках, миометрии. Этопозид проникает через плацентарный барьер. Значения концентрации этопозид в спинномозговой жидкости варьируют от неопределяемых значений до 5% от концентрации в плазме крови. Имеются данные о выделении препарата с грудным молоком. Связывание с белками плазмы составляет примерно 90%.

Этопозид активно метаболизируется в организме. Выведение этопозид осуществляется двухфазным способом. У взрослых с нормальной функцией почек и печени период полувыведения в среднем составляет приблизительно 0,6 - 2 ч с периодом полувыведения в окончательной фазе в пределах 5,3 - 10,8 ч. У детей с нормальной функцией почек и печени период полувыведения этопозид составляет в среднем в начальной фазе 0,6 - 1,4 ч и в завершающей фазе 3 - 5,8 ч.

Этопозид выводится почками в неизменном виде (29%) и в форме метаболитов (около 15%) в течение 48-72 часов, 2-16% выводится через кишечник.

Показания к применению

- Герминогенные опухоли яичка и яичников;
- Мелкоклеточный рак легкого;
- Лимфогранулематоз;
- Неходжкинские лимфомы;
- Саркома Капоши;
- Острый миелобластный лейкоз.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к этопозиду или вспомогательным веществам;
- Выраженная миелосупрессия (количество нейтрофилов ниже 1500/мкл и/или тромбоцитов ниже 75000/мкл);
- Вакцинация живыми вакцинами, в т.ч. вакциной желтой лихорадки;
- Тяжелые нарушения функции печени и почек;
- Острые инфекции;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 3-х лет.

С осторожностью

Гипоальбуминемия (возможно повышение риска токсического действия этопозид), почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести, паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Ластет в период беременности и грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Ластет требует присутствия квалифицированного медицинского персонала, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний, для контроля эффективности лечения.

Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от используемой схемы химиотерапии.

Препарат следует принимать натощак.

Монотерапия

При приеме внутрь этопозид назначают в начальной дозе по 100-200 мг/м² 5 дней подряд или по 200 мг/м² в дни 1, 3, 5 цикла терапии с интервалом в 3-4 недели. Суточную дозу более 200 мг следует разделить пополам и принимать в два приема.

Комбинированная терапия

При приеме внутрь этопозид назначают в начальной дозе по 100-200 мг/м² 5 дней подряд или по 200 мг/м² в дни 1, 3, 5 цикла терапии с интервалом в 3-4 недели в комбинации с другими назначенными лекарственными препаратами.

Коррекция дозы

При выборе дозы следует учитывать миелосупрессивное действие других препаратов в комбинации, а также действие предшествующей лучевой терапии и химиотерапии. Если количество нейтрофилов < 500/мкл более 5 дней, необходимо скорректировать начальную дозу этопозидов. Также коррекция дозы требуется в случае лихорадки, инфекционных заболеваний или при снижении количества тромбоцитов < 25000/мкл. При развитии токсичности 3 или 4 степени или при снижении клиренса креатинина ниже 50 мл/мин, необходимо скорректировать дозу препарата. Рекомендуется снижение дозы на 25 % у пациентов с клиренсом креатинина 15 – 50 мл/мин.

Альтернативный режим дозирования

При приеме внутрь этопозид назначают по 50 мг/м² ежедневно в течение 14-21 дня, с повторением циклов каждые 28 дней или при возобновлении приема после перенесенной миелосупрессии.

Нейтропения и тромбоцитопения

Не рекомендуется начинать новый курс приема этопозидов, если при лечении количество нейтрофилов стало < 1500/мкл или понизилось количество тромбоцитов < 100000/мкл. Повторные курсы проводятся только после нормализации показателей периферической крови.

Применение в особых клинических случаях

Нарушение функции печени

В настоящее время недостаточно данных по коррекции режима дозирования препарата у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применять препарат не следует.

Нарушение функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-50 мл/мин) дозу этопозидов следует снизить на 25 %. При клиренсе креатинина <15 мл/мин данные по применению этопозидов отсутствуют.

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения этопозиды у детей в возрасте до 18 лет не изучены. Препарат Ластет следует применять у пациентов в возрасте от 3 до 18 лет только в случае, если ожидаемая польза применения у ребенка превышает потенциальный риск.

Побочное действие

Частота побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, миелосупрессия (с возможным развитием летального исхода); часто – острый лейкоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – анафилактические реакции; частота неизвестна – ангионевротический отек, бронхоспазм.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – синдром лизиса опухоли.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – периферическая нейропатия; редко – преходящая корковая слепота, нейротоксичность (в том числе, сонливость и повышенная утомляемость), неврит зрительного нерва, судороги.

Нарушения со стороны сердца: часто – аритмия, инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – интерстициальный пневмонит, фиброз легкого; частота неизвестна – бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в области живота, анорексия, запор, тошнота, рвота; часто – диарея, мукозит (включая стоматит и эзофагит); редко – дисфагия, дисгевзия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз, билирубина, гепатотоксичность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алоpecia, пигментация; часто – сыпь, зуд, крапивница; редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, рецидив лучевого дерматита.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения, слабость.

Дополнительная информация

Угнетение кроветворения

Снижение числа лейкоцитов и гранулоцитов зависит от вводимой дозы и является основным ограничивающим дозу токсическим проявлением этопозиды. Максимальное сниже-

ние числа гранулоцитов и тромбоцитов обычно наблюдается на 10-14 день после применения препарата, причем при приеме этопозиды внутрь снижение развивается позднее, чем при внутривенном введении. При приеме этопозиды лейкопения легкой и средней степени и лейкопения тяжелой степени (количество лейкоцитов $< 1000/\text{мкл}$) развивались у 60-91 % и 3-17% пациентов, соответственно. Тромбоцитопения легкой и средней степени возникала в 22-41% случаев, а тромбоцитопения тяжелой степени (количество тромбоцитов $< 50000/\text{мкл}$) – в 1-20% случаев. У пациентов с нейтропенией, принимающих этопозид, отмечалось частое развитие лихорадки и инфекционных заболеваний. Восстановление показателей крови происходит обычно на 20-й день после применения стандартной дозы.

Алоpecia

Обратимая алоpecia, иногда приводящая к полной потере волос, возникает не более, чем у 66% пациентов.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Тошнота и рвота возникает у 31-43% пациентов. Для контроля этих побочных эффектов показаны противорвотные препараты.

Артериальная гипертензия

При проведении клинических исследований этопозиды у некоторых пациентов развивалась артериальная гипертензия. Таким пациентам следует назначать поддерживающую терапию для снижения артериального давления.

Реакции гиперчувствительности

Сообщалось о развитии симптомов, напоминающих анафилактические, такие как озноб, лихорадка, тахикардия, бронхоспазм, одышка и снижение артериального давления. При приеме этопозиды сообщалось о случаях развития бронхоспазма с летальным исходом. Также при приеме этопозиды могут возникать обмороки, отек и припухлость лица, отек и припухлость языка.

Метаболические нарушения

Сообщалось о развитии синдрома лизиса опухоли (в т.ч. летальных случаях) при приеме этопозиды в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Передозировка

Симптомы: случаев передозировки при применении этопозиды у человека до настоящего времени не зарегистрировано. Можно предположить, что основными проявлениями передозировки были бы токсические эффекты со стороны крови и пищеварительной системы. Лечение: симптоматическая терапия. Специфический антидот не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противоопухолевое действие этопозиды усиливается при применении его в сочетании с цисплатином, однако при этом нужно учитывать, что у больных, прежде получавших лечение цисплатином, выведение этопозиды может быть нарушено.

При совместном применении с циклоспорином период полувыведения этопозиды увеличивается в два раза.

Совместное применение с фенилбутазоном, натрия салицилатом и ацетилсалициловой кислотой может снижать связывание этопозиды с белками плазмы.

Совместный прием этопозиды и непрямых (пероральных) антикоагулянтов может увеличивать международное нормализованное отношение (МНО), риск возникновения кровотечений увеличивается. Рекомендуется проводить постоянный мониторинг МНО у пациентов при одновременном приеме.

При предшествующем или одновременном приеме препарата Ластет с иммуносупрессивными препаратами (циклофосфамидом, фторурацилом, винбластином, доксорубицином и др.) может усиливаться миелосупрессивное действие этопозиды.

Сообщалось о возникновении острого лейкоза у пациентов, получавших этопозид в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами (блеомицином, цисплатином, ифосфамидом, метотрексатом).

Не рекомендуется совместное применение этопозиды и антрациклинов из-за перекрестной резистентности.

В связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелой инфекции, не рекомендуется во время химиотерапии применять живые вакцины. Вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после завершения терапии.

Особые указания

Этопозид следует применять только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт терапии цитотоксическими препаратами.

При работе с этопозидом следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами. В случае контакта с кожей или слизистой оболочкой пораженные участки необходимо немедленно промыть водой с мылом.

Подавление функции костного мозга является дозолимитирующим действием этопозиды. Регулярное наблюдение за составом крови необходимо проводить перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом этопозиды. Если до начала терапии этопозидом проводилась лучевая терапия и/или химиотерапия, то следует соблюдать достаточный интервал между этими двумя видами лечения, чтобы обеспечить восстано-

ние функции костного мозга. В случае снижения числа тромбоцитов ниже 50000/мкл и/или абсолютного числа нейтрофилов до 500/мкл терапию необходимо прекратить до полного восстановления показателей крови.

При возникновении анафилактических реакций прием препарата Ластет необходимо прекратить и начать лечение кортикостероидами и/или антигистаминными препаратами на фоне инфузионной терапии.

Больным с печеночной или почечной недостаточностью необходима коррекция режима дозирования и регулярный контроль функции почек и печени.

Мужчины и женщины, получающие терапию этопозидом, должны использовать надежные методы контрацепции в период лечения, а также в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии. Вследствие возможности развития необратимой потери фертильности в результате лечения этопозидом, пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы до начала курса лечения препаратом Ластет.

Во время лечения повышается риск возникновения инфекционных заболеваний и кровотечений. Больных следует предупредить о возможности тошноты и об обратимости облысения, возникающего в результате терапии.

Изредка у пациентов, получающих терапию этопозидом в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, может развиваться острый лейкоз, как с предлейкозной фазой, так и без нее.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В случае возникновения таких побочных эффектов, как тошнота, низкое артериальное давление, сонливость, следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы, 50 мг, 100 мг.

По 10 капсул в блистер из поливинилхлорид/алюминиевой фольги.

По 1 блистеру (для капсул 100 мг) или по 2 блистера (для капсул 50 мг) в запаянном прозрачном полиэтиленовом пакете вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ниппон Кайяку Ко., Лтд.,

1-1, Маруноути-2, Чиода-ку, Токио 100-0005, Япония.

Производитель

Ниппон Кайяку Ко., Лтд.,

Завод Такасаки, 239, Иваханамачи, Такасаки-ши, Гунма 370-1208, Япония.

Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя

ООО «Компания Фармстор»,

115522, Москва, Пролетарский проспект, 10А.

Тел.: +7 (495) 234-83-06.

info@pharmstore.info

Генеральный директор

ООО «СОЛЮР Фармасьютикал Групп»



Киселева Е.В.