

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Этопозид-ЛЭНС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Этопозид-ЛЭНС®

Международное непатентованное или группировочное наименование: этопозид

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

Состав на 1 мл:

Действующее вещество:

Этопозид в пересчете на 100 % вещество 20,0 мг

Вспомогательные вещества:

Спирт бензиловый 30,0 мг

Макрогол 300 (Полиэтиленгликоль 300) 650,0 мг

Полисорбат 80 80,0 мг

Лимонной кислоты моногидрат 3,0 мг

Этанол (этанол абсолютированный, этанол безводный) до 1 мл

Натрия цитрата дигидрат

или до pH 3,0-4,0

Лимонной кислоты моногидрат

Описание

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; производные подофиллотоксина

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 внутривенного введения максимальная концентрация в плазме составляет 30 мкг/мл. Препарат обнаруживается в плевральной жидкости, ткани 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 около 90 %.

Этопозид активно метаболизируется в организме. Выведение осуществляется двухфазным способом. У взрослых с нормальной функцией почек и печени время полувыведения в начальной фазе в среднем составляет 0,6–2 часа и в терминальной фазе — 5,3–10,8 часа. У детей с нормальной функцией почек и печени период полувыведения этопозид составляет в среднем в начальной фазе 0,6–1,4 часа и в завершающей фазе — 3–5,8 часа.

Выводится почками – 29 % в неизменном виде и 15 % в форме метаболитов в течение 48–72 часов. 2–16 % выделяется через кишечник.

Показания к применению

- Герминогенные опухоли яичка и яичников
- Мелкоклеточный рак легкого
- Лимфогранулематоз
- Неходжкинская лимфома
- Острый монобластный и миелобластный лейкоз
- Саркома Юинга
- Трофобластические опухоли

- Рак желудка
- Саркома Капоши
- Нейробластома

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к этопозиду или вспомогательным веществам
- Выраженная миелосупрессия (количество нейтрофилов ниже 1500/мкл и/или тромбоцитов ниже 75000/мкл)
- Нарушения функции печени и почек тяжелой степени тяжести
- Острые инфекции
- Беременность и период грудного вскармливания
- Вакцинация живыми вакцинами, в т.ч. вакциной желтой лихорадки

С осторожностью

- Гипоальбуминемия (возможно повышение риска токсического действия этопозиде)
- Почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести
- Алкоголизм
- Эпилепсия
- Детский возраст (т.к. в состав препарата входит этанол и спирт бензиловый)
- Заболевания головного мозга

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для внутривенного введения.

Режим дозирования устанавливают в зависимости от используемой схемы химиотерапии.

Этопозид-ЛЭНС® вводится внутривенно в течение 30–60 минут. Доза этопозиде обычно составляет 50–100 мг/м² в день в течение 4–5 дней с повторением циклов каждые 3–4 недели.

Также часто применяется режим введения этопозиде через день по 100–120 мг/м² в 1, 3 и 5 дни.

При выборе дозы следует учитывать миелосупрессивное действие других препаратов в комбинации, а также действие предшествующей лучевой терапии и химиотерапии.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Перед внутривенным введением препарат Этопозид-ЛЭНС® разбавляют в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы до конечной концентрации 0,2–0,4 мг/мл. Нельзя допускать контакта с буферными водными растворами с pH > 8. Перед использованием следует проводить визуальную оценку раствора на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета. Полученный раствор должен быть использован сразу после приготовления.

Пациенты с нарушением функции печени

В настоящее время недостаточно данных по коррекции режима дозирования этопозид у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применять препарат не следует.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–50 мл/мин) дозу этопозид следует снизить на 25 %. При клиренсе креатинина < 15 мл/мин данные по применению этопозид отсутствуют, применение этопозид противопоказано.

Повторные курсы проводятся только после нормализации показателей периферической крови.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Частота побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); 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, снижение артериального давления при быстром в/в введении.

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; частота неизвестна – флебит, некроз.

Дополнительная информация

Угнетение кроветворения

Снижение числа лейкоцитов и гранулоцитов зависит от вводимой дозы является основным ограничивающим дозу токсическим проявлением этопозидов. Максимальное снижение числа гранулоцитов и тромбоцитов обычно наблюдается на 10–14 день после применения препарата. При приеме этопозидов лейкопения легкой и средней степени и лейкопения тяжелой степени (количество лейкоцитов <1000/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/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 этопозид 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 этопозид сообщалось о случаях развития бронхоспазма с летальным исходом. Также при приеме этопозид 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 этопозид в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Передозировка

Симптомы: случаев передозировки при применении этопозид у человека до настоящего времени не зарегистрировано. Основные предполагаемые проявления передозировки — токсические эффекты со стороны крови и желудочно-кишечного тракта.

Лечение: симптоматическое. Специфический антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Этопозид нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одном растворе.

Препарат фармацевтически несовместим с растворами, имеющими щелочные значения pH, есть риск образования осадка при растворении в буферных растворах с $\text{pH} > 8$.

Противоопухолевое действие этопозид усиливается при применении его в комбинации с цисплатином (следует учитывать, что у пациентов, прежде получавших лечение цисплатином, выведение этопозид может быть нарушено).

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

Этопозид также усиливает действие пероральных антикоагулянтов. Совместный прием этопозид и непрямых (пероральных) антикоагулянтов может увеличивать международное нормализованное отношение (МНО), риск возникновения кровотечений увеличивается.

Рекомендуется проводить постоянный мониторинг МНО у пациентов при одновременном приеме.

Установлено взаимное усиление терапевтического эффекта при совместном применении этопозид и ряда цитостатических средств (например, метотрексата и цисплатина). Этопозид усиливает цитотоксический и миелосупрессивный эффект других лекарственных средств.

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

Фенилбутазон, салицилат натрия и салициловая кислота могут влиять на связывание этопозид с белками крови.

Экспериментально также была продемонстрирована перекрестная резистентность между антрациклином и этопозидом.

Этопозид взаимно усиливает токсичность иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, фторурацил, винбластин, доксорубицин и др.).

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

Препарат Этопозид-ЛЭНС® следует применять только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт терапии цитотоксическими лекарственными средствами.

При работе с препаратом Этопозид-ЛЭНС® 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 дозолимитирующей токсичностью этопозид. Регулярное наблюдение за составом крови необходимо проводить перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом препарата. Если до начала терапии препаратом Этопозид-ЛЭНС® проводилась лучевая терапия и/или химиотерапия, то следует соблюдать достаточный интервал между этими двумя видами лечения, чтобы обеспечить восстановление 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 применение препарата Этопозид-ЛЭНС® необходимо прекратить и начать лечение кортикостероидами и/или антигистаминными препаратами на фоне инфузионной терапии.

При возникновении экстравазации инфузию препарата следует немедленно прекратить, а оставшийся препарат ввести в другую вену. Введение следует прекратить, как только появляется ощущение жжения. Вокруг пораженного места проводят подкожные инъекции гидрокортизона и под сухую повязку на 24 часа накладывают 1 % гидрокортизоновую мазь (до тех пор, пока не исчезнет эритема).

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

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Этопозид-ЛЭНС®, должны использовать надежные методы контрацепции в период лечения, а также в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии. Вследствие возможности необратимой потери фертильности в результате лечения этопозидом пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы до начала курса лечения препаратом.

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

При применении этопозид у пациентов возможно возникновение синдрома лизиса опухоли (в т.ч. с летальным исходом) при приеме этопозид в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами (см. раздел «Побочное действие»).

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

Раствор препарата Этопозид-ЛЭНС® для внутривенного введения в качестве наполнителя содержит этиловый спирт, что может быть фактором риска для пациентов, страдающих заболеваниями печени, алкоголизмом, эпилепсией, а также для детей. Перед использованием следует визуально оценить раствор на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 30,0 мг бензилового спирта, 150,0 мг бензилового спирта во флаконе 5 мл, 300,0 мг бензилового спирта во флаконе 10 мл. Противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызывать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.

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

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл (100 мг/5 мл, 200 мг/10 мл).

По 5 мл или 10 мл во флаконы нейтрального стекла I гидролитического класса, герметично закупоренные пробками резиновыми бромбутиловыми, с обкаткой колпачками алюмо-пластиковыми.

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

50, 85 или 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

При температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 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 потребителей

ООО «ВЕРОФАРМ»

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

Адрес принятия претензий: Россия, 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797 57 37

Факс: +7 (495) 792 53 28

E-mail: info@veropharm.ru

<https://veropharm.ru>