

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Этопозид-Рус

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Этопозид-Рус

Международное непатентованное или группировочное наименование: этопозид

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

1 мл концентрата содержит:

Действующее вещество: этопозид - 20,0 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная - 2,0 мг, бензиловый спирт - 30,0 мг, полисорбат 80 - 80,0 мг, этанол - 0,305 мл, полиэтиленгликоль 300 - 650,0 мг.

Описание

Прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

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 этопозиды составляет в среднем в начальной фазе 0,6-1,4 часа и в завершающей фазе - 3-5,8 часа. Выводится почками - 29 % в неизмененном 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

- Гиперчувствительность к этопозиду или к любому из вспомогательных веществ
- 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 этопозиды)
Почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести
- Алкоголизм
- Эпилепсия
- Детский возраст (т.к. в состав препарата входит этанол и полисорбат-80)
- Заболевания головного мозга

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

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

Внутривенно этопозид вводится в течение 30-60 минут, при этом доза этопозиды обычно составляет 50-100 мг/м² в течение 4-5 дней, с повторением циклов каждые 3-4 недели. Также часто применяется режим введения этопозиды через день по 100-125 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни. При выборе дозы следует учитывать миелосупрессивное действие других препаратов в комбинации, а также действие предшествующей лучевой терапии и химиотерапии.

Перед внутривенным введением этопозид разбавляют 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы до конечной концентрации 0,2-0,4 мг/мл. Полученный раствор должен быть использован сразу после приготовления. Нельзя допускать контакта с буферными водными растворами с pH > 8.

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

Повторные курсы проводятся только после нормализации показателей периферической крови.

Побочное действие

Побочные действия классифицируются по частоте: Очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$); 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 метаболизма 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 внутривенном введении.

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

Желудочно-кишечные нарушения: 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 нарушения и реакции в месте введения: очень часто – астения, слабость, частота неизвестна – флебит, некроз.

Описание отдельных нежелательных реакций

Угнетение кроветворения

Снижение числа лейкоцитов и гранулоцитов зависит от вводимой дозы является основным ограничивающим дозу токсическим проявлением этопозид. Максимальное снижение числа гранулоцитов и тромбоцитов обычно наблюдается на 10-14 день после применения препарата. При приеме этопозид 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.

Алопеция

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

Желудочно-кишечные нарушения

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 и другие формы взаимодействия

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

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

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

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

Особые указания

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

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 дозозамещающим действием этопозидов. Регулярное наблюдение за составом крови необходимо проводить перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом этопозидов. Если до начала терапии этопозидом 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 прием этопозидов необходимо прекратить и начать лечение глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами на фоне инфузионной терапии.

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

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 этопозидом 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 этопозиды у пациентов возможно возникновение синдрома лизиса опухоли (в т.ч. с летальным исходом) при приеме этопозиды 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 этопозиды 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.

Препарат содержит полисорбат-80. Сообщалось, что у недоношенных детей применение инъекционного витамина Е, содержащего полисорбат – 80, привело к возникновению печеночной и почечной недостаточности, нарушению функции легких, тромбоцитопении и асциты.

Перед использованием следует визуально оценить раствор на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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

По 5 мл во флаконе бесцветного гидролитического стекла (USP) тип I, укупоренном укупоренный бромбутиловой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «Манас Мед», Россия

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 43, стр. 1

Производитель

Рус-Мед Экспорте Прайвит Лимитед, Индия

Плот № 2, Промышленная зона АЛЕАП, Гаджуларамарам, Штат Телангана, Индия

Информация для обращений потребителей

ООО «Манас Мед», Россия

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 43, стр. 1

Тел.: +7 (495) 269-77-51