МИНЗДРАВ РОССИИ
П N012285/01- 170118
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Этопозид-Тева

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Этопозид-Тева

Международное непатентованное наименование (МНН): этопозид

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

В 1 мл раствора содержится:

действующее вещество: этопозид 20 мг;

вспомогательные вещества: лимонная кислота 2 мг, полисорбат-80 80 мг, этанол (этанол абсолютный) 241 мг, макрогол-300 до 1 мл (от 134 до 140 мг).

Описание

Слегка вязкий прозрачный раствор бледно-желтого цвета, не содержащий видимых частиц.

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 G_2-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 крови (C_{max}) составляет 30 мкг/мл и достигается через 1-2 часа. Препарат обнаруживается в плевральной жидкости, слюне, ткани печени, селезенке, почках, тканях мозга. Значения концентрации этопозида в спинномозговой жидкости варьируют от неопределяемых значений до 5% от концентрации в плазме крови. Этопозид проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Связь с белками плазмы крови составляет около 97%. Общий клиренс препарата составляет -

16-36 мл/мин/м^2.

Этопозид активно метаболизируется в организме. Выделение осуществляется двухфазным способом. У взрослых с нормальной функцией почек и печени период полувыведения ($T_{1/2}$) в начальной фазе в среднем составляет 0,6-2 часа и в терминальной фазе - 5,3-11 часов. Выводится почками - 40-60% в неизмененном виде и 15% в форме метаболитов в течение 48-72 часов. 2-16% выделяется кишечником в течение 72 часов.

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 и нейробластома.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к этопозиду или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- одновременное применение с живыми вакцинами, включая вакцину желтой лихорадки у пациентов с миелосупрессией;
- выраженная миелосупрессия (количество нейтрофилов ниже 1500/мкл и/или тромбоцитов ниже 100000/мкл);
- нарушение функции печени и почек тяжелой степени тяжести;
- острые инфекции;
- беременность и период кормления грудью.

С осторожностью: нарушение функции печени и почек легкой и средней степени тяжести, заболевания головного мозга, алкоголизм, эпилепсия, детский возраст (в связи с наличием в составе препарата полисорбата-80 и этанола).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с сохраненным детородным потенциалом/контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать подходящие методы контрацепции во избежание беременности во время применения этопозида. Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Этопозид-Тева и не менее 6 месяцев после окончания лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Контролируемых исследований применения этопозида у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты этопозида. Поэтому беременным не следует назначать препарат.

Грудное вскармливание

Этопозид проникает в грудное молоко.

Поэтому применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано или во избежание токсического действия препарата на младенца, в период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Поскольку препарат может уменьшать фертильность у мужчин, следует рассмотреть возможность сохранения спермы перед началом лечения.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Препарат Этопозид-Тева следует применять только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт терапии цитотоксическими лекарственными средствами (см. раздел *«Особые указания»).*

Этопозид следует вводить внутривенно медленно в течение 30-60 минут, так как при быстром введении возможно развитие выраженной гипотонии.

Дозы составляют 50-100 мг/м^2 в день в течение 5 последовательных дней, с повторением циклов не ранее, чем через 3-4 недели.

Или применяется режим введения через день по 100-120 мг/м^2 в 1-й, 3-й и 5-й дни, курсы должны повторяться не ранее, чем через 3-4 недели.

Дозу этопозида следует корректировать с учетом миелосупрессивного действия других препаратов, применяющихся в комбинации, или с учетом эффектов предшествующей лучевой терапии/химиотерапии.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У больных с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-50 мл/мин) дозу этопозида следует снизить на 25%. При клиренсе креатинина <15 мл/мин применение этопозида противопоказано. Повторные курсы проводятся только после нормализации показателей периферической крови.

Пациенты с нарушением 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 препарат применять не следует.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Непосредственно перед введением препарат Этопозид-Тева 20 мг/мл разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы до конечной концентрации 0,2-0,4 мг/мл.

Перед использованием следует произвести визуальную оценку раствора на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенные частицы. Нельзя допускать контакта с буферными водными растворами с pH > 8, поскольку возможно образование нерастворимого осадка

При работе с препаратом следует соблюдать осторожность для предотвращения попадания этопозида на кожу и слизистые оболочки, в частности - пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании этопозида на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть их мылом и водой.

Побочное действие

Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: часто - инфекции.

Доброкачественные и злокачественные новообразования: часто - острый лейкоз; частота неизвестна - острый промиелоцитарный лейкоз.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто - анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, миелосупрессия (с возможным развитием летального исхода).

Со стороны иммунной системы: часто - анафилактические реакции; частота неизвестна - ангионевротический отек, бронхоспазм.

Со стороны метаболизма: частота неизвестна - синдром лизиса опухоли; редко - метаболический ацидоз, гиперурикемия.

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.

Со стороны сердца: часто - аритмия, инфаркт миокарда.

Со стороны сосудов: часто - повышение артериального давления, преходящее снижение артериального давления вследствие быстрого внутривенного введения препарата; нечасто -

геморрагии; редко - приливы крови к лицу.

Со стороны дыхательной системы: редко - интерстициальный пневмонит, ларингоспазм, цианоз, апноэ, фиброз легкого; частота неизвестна - бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - боль в области живота, анорексия, запор, тошнота, рвота; часто - диарея, мукозит (включая стоматит и эзофагит); редко - дисфагия (затруднение глотания), дисгевзия (извращение вкуса).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто - повышение активности печеночных трансаминаз, билирубина, гепатотоксичность.

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

Со стороны мочеполовой системы: частота неизвестна - снижение фертильности.

Общие расстройства: очень часто - астения, слабость; часто - флебит, экстравазация; редко - лихорадка.

Передозировка

Внутривенное введение препарата в суммарной дозе 2,4-3,5 г/м^2 в течение 3 дней приводило к развитию тяжелого мукозита и миелотоксичности. Также сообщалось о развитии метаболического ацидоза и гепатотоксичности при применении доз препарата выше рекомендованных.

Лечение: проводится симптоматическая терапия. Специфический антидот не известен. Необходим мониторинг жизненно важных функций организма.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Этопозид нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одном растворе.

Фармацевтически несовместим с растворами, имеющими щелочные значения pH.

Этопозид может потенцировать цитотоксические и миелосупрессивные эффекты других препаратов (например, циклоспорина), лучевой терапии.

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

При одновременном применении с цисплатином снижается клиренс этопозида.

При одновременном применении с фенитоином увеличивается клиренс этопозида и снижается его эффективность.

Этопозид может уменьшать эффективность противоэпилептических препаратов при одновременном применении.

Этопозид усиливает действие непрямых антикоагулянтов (увеличивается Международное нормализованное отношение (МНО)).

Фенилбутазон, натрия салицилат и салициловая кислота могут влиять на связывание этопозида с белками плазмы крови. Возможно развитие перекрестной устойчивости между антрациклинами и этопозидом.

В связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелой инфекции, не следует во время химиотерапии применять живые вакцины (см. раздел «Противопоказания»). Применение вакцины желтой лихорадки увеличивает риск возникновения поствакцинальных осложнений системного характера с летальным исходом. Вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после завершения терапии.

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

Особые указания

Препарат Этопозид-Тева следует применять только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт терапии цитотоксическими лекарственными средствами. Перед применением препарата врач должен оценить соотношение польза/риск для каждого пациента, риск возникновения побочных эффектов. Большинство побочных реакций обратимы при раннем обнаружении. При возникновении тяжелых реакций следует уменьшить дозу препарата или прекратить его применение и начать соответствующее лечение. Возобновление терапии препаратом должно проводиться с осторожностью и под тщательным наблюдением врача в отношении возможного повторения токсичности.

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

Миелосупрессия

При применении препарата возможно развитие выраженной миелосупрессии (иногда с развитием летального исхода) и, как следствие, возникновение инфекции или кровотечения.

Подавление функции костного мозга является дозолимитирующим действием препарата Этопозид-Тева. Необходимо проводить регулярно развернутый клинический анализ крови перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом препарата. Если до начала терапии препаратом Этопозид-Тева проводилась лучевая терапия и/или химиотерапия, то следует соблюдать достаточный интервал между этими двумя видами

лечения, чтобы обеспечить восстановление функции костного мозга. Выбор режима дозирования следует проводить с учетом выраженности угнетения функции костного мозга.

В случае снижения числа тромбоцитов ниже 100000 клеток/мкл и/или абсолютного числа нейтрофилов до 1500 клеток/мкл (за исключением миелосупрессии, вызванной онкологическим заболеванием) терапию этопозидом необходимо прекратить до полного восстановления показателей крови.

В случае развития явлений тяжелой гематологической токсичности (снижение числа нейтрофилов менее 500/мм^3 на протяжении более 5 дней или в сочетании с лихорадкой/инфекцией, снижением числа тромбоцитов менее 25000/мм^3), других проявлений токсичности III и IV степени, в случае снижения КК < 50 мл/мин, следует скорректировать дальнейшие дозы препарата.

Вторичный лейкоз

Возникновение острого лейкоза, который может возникнуть с или без миелодиспластического синдрома, было описано у пациентов, которым проводили химиотерапию этопозидом. До настоящего времени неизвестны ни совокупный риск, ни предрасполагающие факторы, связанные с развитием вторичного лейкоза, Как один из факторов риска были предложены суммарная доза этопозида и схемы химиотерапии, которые не были четко определены. У пациентов с возникшим вторичным лейкозом, получавших эпиподофиллотоксины, были выявлены 11q23 хромосомные аномалии. Также данные хромосомные аномалии были выявлены у пациентов с вторичным лейкозом после химиотерапии, не содержащей эпиподофиллотоксины, и при лейкозе, встречающемся *de novo*. Средний период возникновения лейкоза после химиотерапии составляет около 32 месяцев.

Гиперчувствительность

Возможна анафилактическая реакция (озноб, повышение температуры, тахикардия, бронхоспазм, одышка, артериальная гипотензия), которая может привести к летальному исходу.

При возникновении анафилактических реакций применение препарата Этопозид-Тева необходимо прекратить и начать лечение вазопрессорными препаратами, глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами.

Артериальная гипотензия

Этопозид следует вводить внутривенно медленно (обычно в течение от 30 до 60 минут), так как при быстром введении возможно развитие выраженной артериальной гипотензии.

Низкая концентрация сывороточного альбумина

Пациенты с низкой концентрацией сывороточного альбумина имеют повышенный риск возникновения этопозид-связанной токсичности.

Реакции в месте введения

Следует соблюдать осторожность в отношении возможной экстравазации препарата, поскольку он оказывает выраженное местное раздражающее действие и в некоторых случаях может привести к некрозу окружающих тканей.

При появлении признаков экстравазации (появление чувства жжения) инфузию препаратом Этопозид-Тева следует немедленно прекратить. Оставшийся препарат вводят в другую вену. 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 часа).

Нарушение функции почек и печени

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени и почек, необходима коррекция режима дозирования и регулярный контроль функции печени и почек.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о возникновении синдрома лизиса опухоли (иногда приводящий к летальному исходу) при применении этопозида в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Влияние на фертильность

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Этопозид-Тева и не менее 6 месяцев после окончания лечения, должны использовать надежные методы контрацепции. Поскольку препарат может уменьшать фертильность у мужчин следует рассмотреть возможность сохранения спермы перед началом лечения.

Этиловый спирт

Раствор препарата Этопозид-Тева для внутривенного введения в качестве наполнителя содержит этиловый спирт, что может быть фактором риска для пациентов, страдающих заболеваниями печени, алкоголизмом и 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 асциту.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Из-за вероятности возникновения побочных эффектов, таких как: головокружение, слабость, сонливость, тошнота, рвота, преходящая корковая слепота, артериальная гипотензия, а также

учитывая содержание в препарате этанола, следует воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл.

5 мл, 10 мл, 20 мл, 25 мл, 50 мл во флакон бесцветного стекла с пробкой из резины хлорбутиловой, алюминиевым колпачком, снабженным защитной крышкой-вставкой из цветного полипропилена. Флаконы покрыты прозрачной полиэтиленовой пленкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 до 25 °С, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель:

Фармахеми Б.В.,

Свенсвег 5, 2031 ГА, Харлем, Нидерланды

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36

Представитель фирмы И.Е. Крючкова