МИНЗДРАВ РОССИИ
ПН 012285/01- 280422
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Этопозид-Тева

(торговое наименование лекарственного препарата)

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл

(лекарственная форма, дозировка)

Фармахеми Б.В., Нидерланды

(наименование производителя, страна)

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 280422 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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).	**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).

Старая редакция	Новая редакция
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 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 (нарушение глотания), дисгевзия (извращение вкуса).

Старая редакция	Новая редакция
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.	*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень часто - повышение активности печеночных трансаминаз, уровня щелочной фосфатазы, 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, острая почечная недостаточность. *Общие расстройства:* очень часто - астения, слабость; часто - флебит, экстравазация; редко - лихорадка.
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	**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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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,	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 дальнейший режим дозирования препарата. ***Вторичный лейкоз*** Возникновение острого лейкоза, который может возникнуть в сочетании с миелодиспластическим синдромом или без него, было описано у пациентов, которым проводили химиотерапию этопозидом. До настоящего времени неизвестны ни совокупный риск, ни предрасполагающие факторы, связанные с развитием вторичного лейкоза. Как одни из факторов риска были предложены суммарная доза этопозида и схемы химиотерапии, которые не были четко определены. У пациентов с возникшим вторичным лейкозом,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	***Гиперчувствительность***
Возможна анафилактическая реакция (озноб, повышение температуры, тахикардия, бронхоспазм, одышка, артериальная гипотензия), которая может привести к летальному исходу.	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.	При возникновении анафилактических реакций применение препарата Этопозид-Тева необходимо прекратить и начать лечение вазопрессорными препаратами, глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами.
Артериальная гипотензия	***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.	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	***Низкая концентрация сывороточного альбумина***
Пациенты с низкой концентрацией сывороточного альбумина имеют	Пациенты с низкой концентрацией сывороточного альбумина имеют

Старая редакция	Новая редакция
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.	повышенный риск возникновения этопозид-связанной токсичности. ***Острая почечная недостаточность*** При применении препарата в высокой дозе (2220 мг/м^2 или 60 мг/кг) и тотальном облучении тела перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток отмечены случаи обратимой острой почечной недостаточности (главным образом у детей). Следует проводить оценку функции почек до и после применения этопозида до тех пор, пока функция почек не восстановится полностью. ***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***

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 приводящего 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

Старая редакция	Новая редакция
	возникновению печеночной и почечной недостаточности, нарушению функции легких, тромбоцитопении и асциту.

Представитель фирмы Д.С. Серегина