

ДАТА ВВЕДЕНИЯ 21 июля 2006г
ПРИКАЗ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО
НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
ОТ 21.07.06 № 56изм-ПР-РЕГ/06

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЭТОПОЗИД-ЭБЕВЕ (ETOPOSIDE-EBEWE)**

Регистрационный номер: П №015174/01-2003 от 30.06.2003

Торговое название препарата: Этопозид-Эбеве.

Международное непатентованное название: этопозид (etoposide).

Лекарственные формы: раствор для инфузий концентрированный

СОСТАВ

1 мл раствора содержит:

Активное вещество: этопозид 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: макроголь, полисорбат 80, бензиловый спирт, лимонная кислота, этанол.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный раствор светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство растительного происхождения.

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-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, пиковая концентрация в плазме составляет 30 мкг/мл. Препарат обнаруживается в плевральной жидкости, в слюне, ткани печени, селезенке, почках, миометрии, тканях мозга. Этопозид проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Значения концентрации этопозид в спинномозговой жидкости варьируют от неопределяемых значений до 5% от концентрации в плазме крови. Данные о выделении препарата с грудным молоком отсутствуют. Связывание с белками плазмы составляет примерно 97 %.

EBEWE Pharma
Ges.m.b.H./Nfg.KG
A - 4860 Urzfaach / Austria

Этопозид активно метаболизируется в организме. Выделение этопозидов при этом осуществляется двухфазным способом. У взрослых с нормальной функцией почек и печени время полувыведения в среднем составляет приблизительно 0,6 - 2 часа с периодом полувыведения в окончательной фазе в пределах 5,3 — 10,8 часа.

Этопозид выводится с мочой в виде неизмененного вещества (29%) и метаболитов (около 15%) в течение 48-72 часов. 2-16% выделяется с калом.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Основными показаниями к применению Этопозид-Эбеве являются герминогенные опухоли яичка и яичников, рак легкого.

Имеются сообщения об эффективности Этопозид-Эбеве при лечении рака мочевого пузыря, лимфогранулематоза, неходжкинских лимфом, острого монобластного и миелобластного лейкоза, саркомы Юинга, трофобластических опухолей, рака желудка, саркомы Капоши и нейробластомы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к этопозиду или вспомогательным веществам;

- Миелосупрессия (количество нейтрофилов ниже 1500/мкл и/или тромбоцитов ниже 75000/мкл);
- Выраженные нарушения функции печени;
- Острые инфекции;
- Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью: алкоголизм, эпилепсия; детский возраст (до 2 лет - безопасность и эффективность для детей не установлена).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При выборе пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от используемой схемы химиотерапии (при выборе дозы следует учитывать миелосупрессивное действие других препаратов в комбинации, а также действие предшествующей лучевой терапии и химиотерапии).

Внутривенно Этопозид-Эбеве вводится в течение 30-60 минут при этом дозы Этопозид-Эбеве обычно составляют 50-100 мг/м² в день в течение 4-5 дней, с повторением циклов каждые 3-4 недели.

Также часто применяется режим введения Этопозид-Эбеве через день по 100-125 мг/м² в 1, 3 и 5 дни.

Повторные курсы проводятся только после нормализации показателей периферической крови.

Перед внутривенным введением, Этопозид-Эбеве разбавляют в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы до конечной концентрации 0,2-0,4 мг/мл. Не допускать контакта с буферными водными растворами с pH выше 8.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны органов кроветворения: Снижение числа лейкоцитов и гранулоцитов зависит от вводимой дозы и является основным ограничивающим дозу токсическим проявлением Этопозид-Эбеве. Максимальное снижение числа гранулоцитов обычно наблюдается на 7-

14 день после введения препарата. Тромбоцитопения возникает реже, и максимальное снижение тромбоцитов наблюдается на 9-16 день после введения этопозида. Восстановление показателей крови происходит обычно на 20 день после введения стандартной дозы. Анемия наблюдается нечасто.

Со стороны пищеварительной системы: Тошнота и рвота возникает примерно у 30-40% пациентов. Обычно эти явления носят умеренный характер, и прибегать к отмене лечения из-за них приходится редко. Для контроля этих побочных эффектов показаны противорвотные препараты. Кроме того, отмечались диарея, боль в животе, стоматит, эзофагит, дисфагия, анорексия. Иногда возникает временная гипербилирубинемия и повышение уровня трансаминаз. Чаще всего это происходит при применении доз, превышающих рекомендуемые. Со стороны сердечно-сосудистой системы: При быстром внутривенном введении у 1-2% больных отмечалось временное снижение артериального давления, которое обычно восстанавливается при прекращении вливания и введении жидкостей или другой поддерживающей терапии. При необходимости возобновления введения Этопозида-Эбеве скорость введения следует уменьшить.

Аллергические реакции: Симптомы, напоминающие анафилактические, такие как озноб, лихорадка, тахикардия, бронхоспазм, одышка и снижение артериального давления. Эти реакции обычно наблюдаются во время или сразу после введения этопозида и прекращаются при прекращении вливания и применении глюкокортикостероидов или антигистаминных средств.

Дерматологические реакции: Обратимая алопеция, иногда приводящая к полной потере волос, возникает, по крайней мере, у 66% больных. Редко отмечается появление пигментации, зуд. В одном случае наблюдался рецидив лучевого дерматита.

Другие токсические проявления: Изредка отмечаются периферическая нейропатия, сонливость, повышенная утомляемость, остаточный привкус во рту, лихорадка, интерстициальный пневмонит/фиброз легких, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, неврит зрительного нерва, преходящая слепота коркового генеза, мышечные судороги, метаболический ацидоз, гиперурикемия, флебит при внутривенном введении. При попадании препарата под кожу - выраженное местно-раздражающее действие вплоть до некроза окружающих тканей.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Противоопухолевое действие этопозида усиливается при применении его в сочетании с цисплатином, однако при этом нужно учитывать, что у больных, прежде получавших лечение цисплатином, выведение этопозида может быть нарушено. Этопозид нельзя смешивать с другими препаратами в одном растворе. Фармацевтически несовместим с растворами, имеющими щелочные значения pH. 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 от завершения терапии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки при применении этопозида у человека до настоящего времени не зарегистрировано. Можно предположить, что основными проявлениями передозировки были бы токсические эффекты со стороны крови и желудочно-кишечного тракта. В таких случаях показана в основном симптоматическая терапия. Специфических антидотов не существует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

При работе с Этопозидом-Эбеве 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 дозозимитирующим действием Этопозид-Эбеве. Регулярное наблюдение за составом крови необходимо проводить перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом Этопозид-Эбеве. Если до начала терапии Этопозидом-Эбеве 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 введение Этопозид-Эбеве необходимо прекратить и начать лечение кортикостероидами и/или антигистаминными препаратами на фоне инфузионной терапии.

При случайном экстравазальном введении следует немедленно прекратить инъекцию и оставшуюся порцию ввести в другую вену. Введение прекращают, как только появляется ощущение жжения. Вокруг пораженного места проводят подкожные инъекции гидрокортизона и накладывают 1% гидрокортизоновую мазь (до тех пор, пока не исчезнет эритема) под сухую повязку на 24 ч.

Необходимо соблюдать предосторожность при назначении препарата пациентам с печеночной или почечной недостаточностью.

Мужчины и женщины, получающие терапию Этопозидом-Эбеве, должны использовать надежные методы контрацепции.

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

Перед использованием следует использовать визуальную оценку раствора на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета.

Раствор Этопозид-Эбеве для внутривенного введения в качестве наполнителя содержит этиловый спирт, что может явиться фактором риска для пациентов, страдающих заболеваниями печени, алкоголизмом, эпилепсией, а также для детей.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор во флаконах коричневого стекла по 50 мг/2,5 мл, 100 мг/5 мл, 200 мг/10 мл и 400 мг/20 мл. По 1 флакону в упаковке вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 15° до 25°C

СРОК ГОДНОСТИ: 3 года

Препарат не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Хранить в месте, недоступном для детей

EBEWE Pharma
Ges.m.b.H./N.G.KG
A - 4330 Untertürkheim / Austria

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ
А-4866 Унтерах, Австрия, Европа.

Претензии направлять в адрес представительства:
127473 Москва, 3-й Самотечный пер., д.3
Тел./факс: (495) 933 87 02

Директор ИДКЭИС, профессор



В.В.Чельцов

Представитель фирмы

Pharma
H. Nfg.KG
erach / Austria

EBEWE Pharma
Ges.m.b.H. Nfg.KG
A-4866 U. erach / Austria