МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ N015174/01-281114
СОГЛАСОВАНО

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Этопозид-Эбеве

концентрат для приготовления раствора для инфузий,
50 мг/2.5 мл, 100 мг/5 мл, 200 мг/10 мл, 400 мг/20 мл

П N015174/01-2003

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрия.

Изменение № 3

281114

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	**НОВАЯ РЕДАКЦИЯ**
Торговое название препарата: Этопозид-Эбеве.	**Торговое название препарата:** Этопозид-Эбеве®.
Лекарственные формы: раствор для инфузий концентрированный	**Лекарственная форма**: концентрат для приготовления раствора для инфузий.
СОСТАВ 1 мл раствора содержит: ***Активное вещество:*** этопозид 20,0 мг. ***Вспомогательные вещества:***	**Состав** 1 мл концентрата содержит: *действующее вещество:* этопозид 20,0 мг; *вспомогательные вещества:* бензиловый спирт - 20,0 мг, лимонная

макроголь, полисорбат 80, бензиловый спирт, лимонная кислота, этанол.	кислота безводная - 2,0 мг, этанол 96,7 % - 260,6 мг, макроголь 300 - 648,0 мг, полисорбат 80 - 80,0 мг.
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА **Фармакодинамика** Этопозид представляет собой полусинтетическое производное нодофиллотоксина. 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.	**Фармакологические свойства** *Фармакодинамика* Этопозид представляет собой полусинтетическое производное подофиллотоксина. Механизм действия связан с ингибированием топоизомеразы II (фермент, раскручивающий ДНК). Этопозид оказывает цитотоксическое действие за счет повреждения ДНК. Гибель клеток зависит от концентрации этопозида и длительности его воздействия. Этопозид обладает фазоспецифичным эффектом с остановкой клеточного цикла в S-фазе и в начале G2-фазы, при этом он отличается от других известных препаратов подофиллотоксина, поскольку не вызывает накопления клеток в метафазе, но предотвращает митоз или вызывает гибель клеток, готовящихся к митозу. Высокие концентрации препарата вызывают лизис клеток в премитотической фазе. Этопозид также подавляет

	проникновение нуклеотидов через плазматическую мембрану, что препятствует синтезу и репарации 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 этопозида в спинномозговой жидкости варьируют от неопределяемых значений до 5 % от концентрации в плазме крови. Данные о выделении препарата с трудным молоком отсутствуют. Связывание с белками плазмы составляет примерно 97 %. Этопозид активно метаболизируется в организме. Выделение этопозида при этом осуществляется двухфазным способом. У взрослых с нормальной функцией почек и печени время полувыведения в среднем составляет приблизительно 0,6 - 2 часа с	*Фармакокинетика* После внутривенного введения значения максимальной концентрации этопозида в плазме крови и кривая «концентрация-время» линейно зависят от дозы. Препарат обнаруживается в плевральной жидкости, в слюне, печени, селезенке, почках, миометрии, тканях мозга. Этопозид проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Значения концентрации этопозида в спинномозговой жидкости варьируют от неопределяемых значений до 14,3 % от концентрации в плазме крови. Было показано, что концентрация этопозида в здоровой ткани легких выше, чем в легочных метастазах, а ее значения, достигаемые в первичных опухолях миометрия сходны с таковыми в здоровой ткани миометрия. Данные о выделении препарата с грудным

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.	молоком отсутствуют. В начале применения объем распределения этопозида составляет 27,8 л, а при последующих введениях - 18,4-25,2 л. 97 % этопозида связывается с белками плазмы крови. Этопозид активно метаболизируется в организме. Выведение этопозида осуществляется двухфазным способом. У взрослых с нормальной функцией почек и печени период полувыведения ($T_{1/2}$) в начальной фазе в среднем составляет 0,5-3 ч, период полувыведения в конечной фазе - 8±4 ч. *У детей с нормальной функцией печени и почек* $T_{1/2}$ в среднем составляет 0,6-1,4 ч в начальной фазе и 3,0-5,8 ч в конечной фазе. Плазменный клиренс составляет 47,1-50,7 мл/мин, почечный клиренс составляет около 1/3 от плазменного клиренса (13,5-16,3 мл/мин). Приблизительно 40-60 % дозы этопозида выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов в течение 48-72 ч; менее 2-16 % - через кишечник в течение 72 ч.

	У пациентов с *нарушением функции печени и/или почек* замедляется плазменный клиренс этопозида.
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.	**Противопоказания** • повышенная чувствительность к этопозиду или вспомогательным веществам препарата; • выраженная миелосупрессия (число нейтрофилов ниже 1500 клеток/мкл и/или тромбоцитов ниже 100000 клеток/мкл); • выраженные нарушения функции печени и почек; • острые инфекции; • вакцинация живыми вакцинами, в т.ч. вакциной желтой лихорадки; • беременность и период кормления грудью; • детский возраст до 3 лет.
С осторожностью: алкоголизм, эпилепсия; детский возраст (до 2 лет - безопасность и эффективность для детей не установлена).	**С осторожностью** применяют у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести; нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести; алкоголизмом; эпилепсией; заболеваниями

	головного мозга; детей старше 3 лет и подростков до 18 лет (в связи с наличием этанола в составе препарата), пациентов пожилого возраста. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Контролируемых исследований применения этопозида у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты этопозида. Поэтому беременным женщинам не следует назначать Этопозид-Эбеве®. Неизвестно, проникает ли этопозид в грудное молоко, поэтому применение препарата в период лактации (грудного вскармливания) противопоказано или во избежание токсического действия препарата Этопозид-Эбеве® на младенца, в период лечения следует прекратить грудное вскармливание.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ ***При выборе пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном***	**Способ применения и дозы** Внутривенно. Препарат Этопозид-Эбеве® может

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 Этопозида- Эбеве обычно составляют 50-100 мг/м^2 в день в течение 4-5 дней, с повторением циклов каждые 3-4 недели. Также часто применяется режим введения Этопозида-Эбеве через день по 100-125 мг/м^2 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.	применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Доза и схема применения препарата подбирается индивидуально (при комбинированной терапии при выборе дозы препарата Этопозид-Эбеве® следует учитывать миелосупрессивное действие других препаратов, а также действие предшествующей лучевой терапии и химиотерапии). *Приготовление раствора для внутривенного введения* Перед внутривенным введением, препарат Этопозид-Эбеве® разбавляют 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, поскольку возможно образование нерастворимого осадка. Приготовленный раствор препарата должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенныее частицы. Раствор с признаками выпадения осадка подлежит уничтожению. Для приготовления раствора препарата

	должны применяться только рекомендованные растворители. Нельзя применять препарат неразбавленным! Препарат Этопозид-Эбеве® вводится путем внутривенной инфузии в течение 30-60 мин. *Взрослые и дети старше 3 лет* Препарат Этопозид-Эбеве® применяют в дозе 50-100 мг/м^2 в сутки в течение 5 последовательных дней. Повторение цикла не ранее, чем через 3-4 недели. Или, препарат Этопозид-Эбеве® применяют по 120-150 мг/м^2 на 1, 3 и 5 день. Повторные курсы проводятся только после нормализации показателей периферической крови. *Рекомендации по коррекции дозы этопозида* Дозу этопозида следует корригировать с учетом миелосупрессивного действия других препаратов, применяющихся в комбинации, или с учетом эффектов предварительной лучевой терапии/химиотерапии, которые могут снизить резерв костного мозга. При гематологических нарушениях

	(число нейтрофилов <1500 клеток/мкл и/или тромбоцитов <100000 клеток/мкл), за исключением миелосупрессии, вызванной онкологическим заболеванием, проведение следующего курса откладывают до восстановления лабораторных показателей. *Пожилые пациенты* Коррекция дозы не требуется. *Пациенты с нарушением функции почек* У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (при клиренсе креатинина (КК) 15-50 мл/минуту), но с сохранной функцией печени дозу препарата Этопозид-Эбеве® рекомендуется снижать на 25 %. При КК менее 15 мл/мин применение этопозида противопоказано (в связи с отсутствием клинических данных). *Пациенты с нарушением функции печени* В настоящее время недостаточно данных для выработки рекомендаций по коррекции доз для пациентов с нарушением функции печени легкой

	или средней степени тяжести. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени не следует применять препарат Этопозид-Эбеве®.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ *Со стороны органов кроветворения:* Снижение числа лейкоцитов и гранулоцитов зависит от вводимой дозы и является основным ограничивающим дозу токсическим проявлением Этопозида-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	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (невозможно посчитать по имеющимся данным). *Со стороны системы крови и лимфатической системы* *очень часто*: миелосупрессия (с возможным развитием летального исхода), лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия. Максимальное снижение числа гранулоцитов и тромбоцитов (надир) обычно наблюдается на 10-14 день

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	после внутривенного введения препарата. Восстановление показателей периферической крови происходит обычно на 20 день после введения стандартной дозы. *Со стороны нервной системы* *часто*: головокружение; *нечасто:* периферическая нейропатия; *редко:* судороги, воспаление зрительного нерва, преходящая корковая слепота, нейротоксичность (в т.ч. сонливость, повышенная утомляемость, угнетение сознания), гиперкинезия, акинезия. *Со стороны сердечно-сосудистой системы* *часто:* у 1-2 % пациентов отмечается временное снижение артериального давления (АД) вследствие быстрого внутривенного введения препарата, не связанное с кардиотоксичностью и изменениями на электрокардиограмме, которое восстанавливается при прекращении введения препарата и введении жидкости или другой поддерживающей терапии. Возобновление инфузии

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	рекомендуется на более низкой скорости. Нарушение ритма сердца (аритмия), инфаркт миокарда; *редко:* повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу, флебит. *Со стороны дыхательной системы* *редко:* кашель, бронхоспазм, ларингоспазм, цианоз, апноэ, интерстициальный пневмонит, фиброз легких, пневмония. *Со стороны пищеварительной системы* *очень часто*: тошнота, рвота возникают примерно у 30-40 % пациентов, носят умеренный характер и обычно не требуют отмены препарата (для контроля этих побочных эффектов рекомендуется применять противорвотные препараты), анорексия, боль в области живота; *часто*: мукозит (в т.ч. стоматит (воспаление слизистой оболочки полости рта), эзофагит (воспаление слизистой оболочки пищевода)), диарея; *редко*: дисфагия (затруднение глотания), дисгевзия (извращение

окружающих тканей.	вкуса), запор, гепатотоксичность, повышение активности «печеночных» транаминаз, щелочной фосфатазы, нарушение функции печени. *Со стороны мочеполовой системы* *очень редко:* нарушение функции почек, гипоменорея, аменорея, ановуляторный менструальный цикл, снижение фертильности. *Со стороны кожи и кожных придатков* *очень часто:* обратимая алопеция (возникает в 66 % случаев), иногда полное облысение, пигментация кожи; *часто:* сыпь, кожный зуд, крапивница, отек лица, языка, повышенное потоотделение; *редко*: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), рецидив лучевого дерматита. *Аллергические реакции* *часто*: анафилактические реакции (озноб, «приливы» крови к лицу, тахикардия, диспноэ, бронхоспазм, снижение АД), с возможным

	развитием летального исхода. Эти реакции обычно проявляются во время или сразу после введения этопозида. Необходимо немедленно прекратить инфузию препарата, начать проведение противошоковой и симптоматической терапии (введение глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов). *Нарушения в месте введения* *часто:* экстравазация (включая местное токсическое действие на мягкие ткани, отек, боль, целлюлит (воспаление подкожно-жировой клетчатки), некроз окружающих тканей), флебит. *Прочие* *часто:* острый лейкоз. *редко:* лихорадка, сепсис, метаболический ацидоз, гиперурикемия; *очень редко:* синдром распада опухоли (иногда приводящий к летальному исходу).
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Этопозид может потенцировать цитотоксические и

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.	миелосупрессивные эффекты других препаратов (например, циклоспорина), лучевой терапии. Противоопухолевое действие этопозида усиливается при одновременном применении с цисплатином, однако при этом нужно учитывать, что у пациентов, 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. 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. Фармацевтически несовместим с

	растворами, имеющими щелочные значения *pH* (больше 8). В связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелой инфекции, в редких случаях с развитием летального исхода, противопоказано во время химиотерапии применять живые вакцины. Вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после 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.	**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.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ	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 дозолимитирующим действием Этопозида- Эбеве. Регулярное наблюдение за составом крови необходимо проводить перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом Этопозида-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	Применение препарата Этопозид-Эбеве® должно осуществляться под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами. Препарат Этопозид-Эбеве® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Доза и схема применения препарата подбирается индивидуально. В случае комбинированной терапии следует учитывать кумулятивное миелосупрессивное действие всех препаратов, входящих в схему лечения. Перед применением препарата Этопозид-Эбеве®, врач должен оценить соотношение польза/риск для каждого пациента, риск возникновения побочных эффектов. Большинство побочных реакций являются обратимыми при раннем обнаружении. При возникновении тяжелых реакций, следует уменьшить дозу препарата

нейтрофилов до 500/мкл терапию необходимо прекратить до полного восстановления показателей крови. При возникновении анафилактических реакций введение Этопозида-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	или прекратить его применение и начать соответствующее лечение. Возобновление терапии препаратом Этопозид-Эбеве® должно проводиться с осторожностью и под тщательным наблюдением врача в отношении возможного повторения токсичности. Препарат Этопозид-Эбеве® концентрат для приготовления раствора для инфузий следует вводить внутривенно медленно (обычно в течение от 30 до 60 мин), так как при быстром введении возможно развитие выраженной гипотонии. При работе с препаратом Этопозид-Эбеве® необходимо соблюдать осторожность. Разведением препарата должен заниматься подготовленный персонал в асептических условиях, в специально отведенном помещении. Необходимо принимать все меры для предотвращения попадания раствора этопозида на кожу и слизистые оболочки, в частности пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании этопозида на кожу

контрацепции. Изредка у пациентов, получающих терапию Этопозидом-Эбеве в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, может развиться 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 Этопозида-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.	или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть мылом и водой либо (глаза) большим количеством воды. Следует соблюдать осторожность в отношении возможной экстравазации препарата Этопозид-Эбеве®, поскольку он оказывает выраженное местное раздражающее действие и в некоторых случаях может привести к некрозу окружающих тканей. В случае экстравазации или при подозрении на нее (появление чувства жжения) следует немедленно прекратить инфузию препарата, вокруг места экстравазации подкожно ввести гидрокортизон и наложить 1% гидрокортизоновую мазь (до тех пор, пока не исчезнет покраснение) под сухую повязку на 24 ч. Оставшуюся порцию препарата следует ввести в другую вену. Вокруг пораженного места проводят подкожные инъекции гидрокортизона. При применении препарата Этопозид-Эбеве® 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-Эбеве®. Необходимо проводить регулярно развернутый клинический анализ крови перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом препарата Этопозид-Эбеве®. Если до начала терапии препаратом Этопозид-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 100000 клеток/мкл и/или абсолютного числа нейтрофилов до 1500 клеток/мкл (за исключением миелосупрессии, вызванной онкологическим заболеванием), терапию препаратом Этопозид-Эбеве® необходимо прекратить до полного восстановления клинических 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, тромбоцитов менее 25000/мм^3), других проявлений токсичности III и IV степени, в случае снижения КК <50 мл/мин следует скорректировать дальнейшие дозы препарата. 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. Пациенты с низкой концентрацией сывороточного альбумина имеют повышенный риск возникновения этопозид-связанной токсичности. У пациентов с нарушением функции печени и почек необходимо регулярно ее контролировать из-за повышенного риска накопления препарата. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью. Бактериальные инфекции должны быть пролечены до начала терапии препаратом Этопозид-Эбеве®. При возникновении анафилактической реакции введение препарата Этопозид-Эбеве® необходимо прекратить и начать лечение глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами.

	Мужчины и женщины репродуктивного возраста во время терапии препаратом Этопозид-Эбеве® и не менее 6-ти месяцев после окончания лечения должны использовать надежные методы контрацепции. Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам следует рассмотреть возможность сохранения спермы в банке перед началом лечения. Перед применением следует проводить визуальную оценку раствора на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета. Препарат Этопозид-Эбеве® раствор для инфузий концентрированный в качестве растворителя содержит 260,6 мг/мл этилового спирта, что может явиться фактором риска для пациентов с заболеваниями печени, алкоголизмом, эпилепсией, а также для детей. *Безопасность и эффективность применения препарата Этопозид-Эбеве® у детей не изучались.*

	Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами Из-за вероятности возникновения побочных эффектов, таких как головокружение, сонливость, угнетение сознания, преходящая корковая слепота, а также учитывая содержание в препарате этанола, следует воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. **Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата** Остатки препарата Этопозид-Эбеве® и все инструменты, материалы, которые использовались для приготовления раствора для инфузий и введения препарата Этопозид-Эбеве®, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»: 123317, г. Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1 Тел. (495) 660-75-09 Факс (495) 660-75-10	***Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:*** 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Закрытое акционерное общество "САНДОЗ" Для документов * МОСКВА * 1096150

Геворкян А.Е.