МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015174/01- 030418
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

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

Изменение № 5

Срок введения изменений с «__»_030418_ 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
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®.	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** *Женщины репродуктивного возраста (контрацепция у мужчин и женщин)* Женщинам репродуктивного возраста следует применять надлежащие методы контрацепции с целью предотвратить наступление беременности во время терапии этопозидом.

Старая редакция	Новая редакция
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.	Исследования на мышах и крысах выявили тератогенное действие этопозида. Ввиду мутагенного потенциала этопозида пациентам как мужского, так и женского пола необходимо прибегать к надежным методам контрацепции в течение лечения и не менее 6 месяцев после окончания лечения (см. раздел «Особые указания»). По вопросам планирования рождения детей после завершения лечения пациенту следует обратиться за медико-генетической консультацией. *Беременность* Данные о применении этопозида у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность препарата. В целом, при введении беременным женщинам этопозид может нанести вред плоду. Женщинам репродуктивного возраста следует рекомендовать избегать наступления беременности, а также прибегать к надежным методам контрацепции в течение лечения и не менее 6 месяцев после его окончания.

Старая редакция	Новая редакция
	В случае применения этого лекарственного препарата во время беременности или наступления беременности во время лечения пациентку следует проинформировать о потенциальной опасности для плода. *Грудное вскармливание* Этопозид выделяется в грудное молоко. У грудных детей возможно развитие серьезных нежелательных реакций, вызванных этопозидом. Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене этопозида, в зависимости от преимуществ грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для женщины. *Фертильность* Под воздействием этопозида возможно снижение фертильности у мужчин, поэтому пациентам следует рассмотреть возможность сохранения спермы с целью зачатия ребенка в дальнейшем.

Старая редакция	Новая редакция
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 после внутривенного введения препарата. Восстановление показателей периферической крови происходит обычно на 20 день после введения стандартной дозы.	**Побочное действие** *Обзор профиля безопасности* Угнетение функции костного мозга является основным дозолимитирующим проявлением токсичности в рамках терапии этопозидом. В клинических исследованиях монотерапии этопозидом в общей дозе ≥ 450 мг/м^2, наиболее часто возникали следующие нежелательные реакции любой степени тяжести: лейкопения (91 %), нейтропения (88 %), анемия (72 %), тромбоцитопения (23 %), астения (39 %), тошнота и/или рвота (37 %), алопеция (33 %), а также озноб и/или лихорадка (24 %). *Обзор нежелательных реакций* Данные о развитии следующих нежелательных реакций на этопозид получены в рамках клинических исследований и пострегистрационного применения препарата. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с

Старая редакция	Новая редакция
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 рекомендуется на более низкой скорости. Нарушение ритма сердца (аритмия), инфаркт миокарда; *редко:* повышение артериального	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). *Инфекции и инвазии* *часто*: инфекция. *Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)* *часто*: острый лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *очень часто*: миелосупрессия (с возможным развитием летального исхода), лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, анемия. *Нарушения со стороны иммунной системы* *часто*: анафилактические реакции (с возможным развитием летального исхода);

Старая редакция	Новая редакция
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 вкуса), запор, гепатотоксичность, повышение активности «печеночных» транаминаз, щелочной	*частота неизвестна*: ангионевротический отек, бронхоспазм. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *частота неизвестна*: синдром лизиса опухоли. *Нарушения со стороны нервной системы* *часто*: невестибулярное головокружение; *нечасто*: периферическая нейропатия; *редко*: судороги (иногда обусловлены аллергическими реакциями), воспаление зрительного нерва, преходящая корковая слепота, нейротоксичность (в т.ч. сонливость, повышенная утомляемость). *Нарушения со стороны сердца* *часто* аритмия, инфаркт миокарда. *Нарушения со стороны сосудов* *часто*: повышение артериального давления, преходящее снижение систолического артериального давления; нечасто: кровоизлияние вследствие быстрого внутривенного введения

Старая редакция	Новая редакция
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	препарата, «приливы» крови к лицу. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *редко*: интерстициальный пневмонит, фиброз легких; *частота неизвестна*: бронхоспазм. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *очень часто*: тошнота, рвота, анорексия, боль в области живота, запор; *часто*: мукозит (в т.ч. стоматит (воспаление слизистой оболочки полости рта), эзофагит (воспаление слизистой оболочки пищевода)), диарея; *редко*: дисфагия (затруднение глотания), дисгевзия (извращение вкуса). *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *очень часто*: повышенное содержание аланинаминотрансферазы, повышенное содержание щелочной фосфатазы, повышенное содержание аспартатаминотрансферазы,

Старая редакция	Новая редакция
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).	повышенное содержание билирубина, гепатотоксичность. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *частота неизвестна*: бесплодие. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *очень часто*: алопеция, пигментация кожи; *часто*: сыпь, кожный зуд, крапивница; *редко*: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), рецидив лучевого дерматита. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *очень часто*: астения, недомогание; *часто*: экстравазация (включая местное токсическое действие на мягкие ткани, отек, боль, целлюлит (воспаление подкожно-жировой клетчатки), некроз окружающих тканей), флебит; *редко*: лихорадка, сепсис, метаболический ацидоз,

Старая редакция	Новая редакция
	гиперурикемия. Описание отдельных нежелательных реакций Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующих пунктах в виде среднего процентного показателя на основании результатов исследований монотерапии этопозидом. *Гематологическая токсичность* Зарегистрированы случаи миелосупрессии (см. раздел «Особые указания») с летальным исходом после введения этопозида. Миелосупрессия является основным дозолимитирующим фактором. Восстановление костного мозга обычно завершается в течение 20 дней, случаи кумулятивной токсичности не зарегистрированы. Минимальный уровень гранулоцитов и тромбоцитов, как правило, наблюдается на 10-й–14-й день после введения этопозида, в зависимости от способа введения и схемы лечения. Как правило, для внутривенного введения характерна более высокая скорость достижения минимального

Старая редакция	Новая редакция
	уровня гранулоцитов и тромбоцитов по сравнению с введением перорально. При применении этопозида лейкопению и лейкопению крайней степени тяжести (менее 1000 клеток/мм^3) наблюдали в 91 % и 17 % случаев соответственно. При применении этопозида тромбоцитопению, в том числе тяжелую (менее 50000 тромбоцитов/мм^3) наблюдали в 23 % и 9 % случаев, соответственно. Также часто сообщалось о случаях жара и развития инфекции у пациентов с нейтропенией, получавших лечение этопозидом. Зарегистрированы случаи возникновения кровотечения. *Желудочно-кишечная токсичность* Тошнота и рвота являются основными проявлениями желудочно-кишечной токсичности этопозида. Обычно контроль тошноты и рвоты возможен в рамках противорвотной терапии. *Алопеция* Обратимую алопецию, иногда приводящую к полной потере волос,

Старая редакция	Новая редакция
	наблюдали у не более чем 44 % пациентов, получавших лечение этопозида фосфатом. *Снижение артериального давления* Зарегистрированы случаи преходящего снижения артериального давления после быстрого внутривенного введения этопозида. При этом связь с кардиотоксичностью или изменениями на ЭКГ отсутствовала. Артериальное давление обычно восстанавливается после прекращения инфузии этопозида и/или назначения поддерживающей терапии, если применимо. При возобновлении инфузии следует уменьшить скорость введения препарата. Случаи отсроченной гипотонии не наблюдались. *Повышение артериального давления* В клинических исследованиях с применением этопозида сообщалось о случаях повышения артриального давления. При развитии клинически значимой гипертонии у пациентов, получающих этопозид, следует начать соответствующую

Старая редакция	Новая редакция
	поддерживающую терапию. *Реакции гиперчувствительности* Случаи развития анафилактических реакций были зарегистрированы во время или непосредственно после внутривенного введения этопозида. Роль концентрации или скорости инфузии в развитии анафилактических реакций не определена. Как правило, артериальное давление нормализуется в течение нескольких часов после прекращения инфузии. Развитие анафилактических реакций возможно после введения первой дозы этопозида. Развитие анафилактических реакций (см. раздел «Особые указания») с проявлениями в виде озноба, тахикардии, бронхоспазма, одышки, обильного потоотделения, лихорадки, зуда, повышения или снижения артериального давления, обморока, тошноты и рвоты, регистрировались у 3 % (у 7 из 245 пациентов, получавших лечение этопозидом в рамках 7 клинических исследований) пациентов, получавших лечение

Старая редакция	Новая редакция
	этопозидом. «Приливы» крови к лицу зафиксировали у 2 % пациентов, кожную сыпь — у 3 %. Как правило, эти реакции удавалось быстро купировать путем прекращения инфузии и введения прессорных препаратов, кортикостероидов, антигистаминных препаратов или объемозамещающих растворов, если применимо. Зарегистрированы также случаи развития острой бронхоспастической реакции с летальным исходом при применении этопозида. Сообщалось о случаях развития апноэ со спонтанным восстановлением дыхания после прекращения инфузии. *Метаболические осложнения* Зарегистрированы случаи синдрома лизиса опухоли (иногда с летальным исходом) после применения этопозида в сочетании с другими химиотерапевтическими лекарственными препаратами (см. раздел «Особые указания»). *Применение у пациентов детского возраста*

Старая редакция	Новая редакция
	Ожидается, что профиль безопасности у детей и взрослых будет одинаковым.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Этопозид может потенцировать цитотоксические и 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.	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Этопозид может потенцировать цитотоксические и миелосупрессивные эффекты других препаратов (например, циклоспорина), лучевой терапии. Совместное применение высоких доз циклоспорина (с достижением плазменных концентраций свыше 2000 нг/мл) и этопозида перорально приводило к увеличению воздействия (AUC) этопозида на 80 % и снижению общего клиренса этопозида на 38 % по сравнению с параметрами, наблюдаемыми при монотерапии этопозидом. 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

Старая редакция	Новая редакция
	нарушено. При одновременном применении с цисплатином снижается клиренс этопозида.
При одновременном применении с фенитоином увеличивается клиренс этопозида и снижается его эффективность.	При одновременном применении с фенитоином увеличивается клиренс этопозида и снижается его эффективность. Другие виды противоэпилептической терапии препаратами, индуцирующими ферменты, также могут вызывать увеличение клиренса этопозида и снижение его эффективности.
Усиливает действие непрямых антикоагулянтов (увеличивается Международное нормализованное отношение (МНО)).	Усиливает действие непрямых антикоагулянтов (увеличивается Международное нормализованное отношение (МНО)).
Фенилбутазон, натрия салицилат и салициловая кислота могут влиять на связывание этопозида с белками плазмы крови.	Фенилбутазон, натрия салицилат и салициловая кислота могут влиять на связывание этопозида с белками плазмы крови.
Возможно развитие перекрестной устойчивости между антрациклинами и этопозидом.	Возможно развитие перекрестной устойчивости между антрациклинами и этопозидом.
Фармацевтически несовместим с растворами, имеющими щелочные значения *pH* (больше 8).	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	В связи с иммунодепрессивным действием препарата и

Старая редакция	Новая редакция
вакцины. Вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после завершения терапии.	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.
Особые указания 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	**Особые указания** 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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,	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 или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть мылом и водой либо (глаза) большим количеством воды. *Реакции в месте введения* 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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
	Миелосупрессия
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. *Вторичный лейкоз*

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. *Синдром лизиса опухоли* Зарегистрированы случаи развития синдрома лизиса опухоли (иногда с летальным исходом) после применения этопозида в сочетании с другими химиотерапевтическими лекарственными препаратами. Для выявления ранних признаков синдрома лизиса опухоли необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента, особенно при наличии факторов риска — массивных опухолей, отвечающих на лечение, или почечной недостаточности. В случае пациентов, для которых характерен риск подобного осложнения терапии, также следует предпринимать

Старая редакция	Новая редакция
	надлежащие предупреждающие меры.
Бактериальные инфекции должны быть пролечены до начала терапии препаратом Этопозид-Эбеве®.	Бактериальные инфекции должны быть пролечены до начала терапии препаратом Этопозид-Эбеве®.
	Гиперчувствительность Врачи должны быть осведомлены о вероятности развития анафилактической реакции вследствие применения этопозида, которая проявляется в виде озноба, лихорадки, тахикардии, бронхоспазма, одышки или снижения артериального давления и может привести к летальному исходу.
При возникновении анафилактической реакции введение препарата Этопозид-Эбеве® необходимо прекратить и начать лечение глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами.	При возникновении анафилактической реакции введение препарата Этопозид-Эбеве® необходимо немедленно прекратить и начать лечение глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами или введение объемозамещающих растворов.
	Мутагенный потенциал Ввиду мутагенного потенциала этопозида мужчинам и женщинам репродуктивного возраста во время
Мужчины и женщины репродуктивного возраста во время	

Старая редакция	Новая редакция
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.	терапии препаратом Этопозид-Эбеве® и не менее 6-ти месяцев после окончания лечения следует использовать надежные методы контрацепции. Поскольку в процессе лечения возможно развитие необратимого бесплодия, мужчинам стоит рассмотреть возможность сохранения спермы в банке перед началом лечения.
Перед применением следует проводить визуальную оценку раствора на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета.	Перед применением следует проводить визуальную оценку раствора на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета.
Препарат Этопозид-Эбеве® концентрат для приготовления раствора для инфузий 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.	Препарат Этопозид-Эбеве® концентрат для приготовления раствора для инфузий 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.	Препарат содержит полисорбат – 80. Сообщалось, что у недоношенных детей применение инъекционного витамина Е, содержащего полисорбат – 80, привело к возникновению

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

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО "Сандоз"



Слизкова К.Ш.