

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фитозид, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этопозид.

Каждый флакон 5 мл содержит 100 мг этопозид.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 20 мг этопозид.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт, этанол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный от почти бесцветного до бледно-желтого цвета слегка вязкий раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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;
- нейробластома.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат применяется только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт терапии цитотоксическими лекарственными средствами.

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

Режим дозирования

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).

Дозы 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 этопозиды через день по 100–120 мг/м² в 1, 3 и 5 дни, курсы должны повторяться не ранее, чем через 3–4 недели.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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 этопозиды следует снизить на 25%. При клиренсе креатинина <15 мл/мин применение этопозиды противопоказано.

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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Фитозид у детей в возрасте до 2 лет на данный момент не установлены.

Особый режим дозирования для детского возраста не предусмотрен.

Способ применения

Препарат Фитозид вводится внутривенно в течение 30–60 минут.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к этопозиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение с живыми вакцинами, включая вакцину желтой лихорадки у пациентов с миелосупрессией;
- выраженная миелосупрессия (количество нейтрофилов ниже 1500/мкл и/или тромбоцитов ниже 75 000/мкл);
- нарушения функции печени и почек тяжелой степени тяжести;
- острые инфекции;
- период кормления грудью.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Препарат Фитозид 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 нежелательных реакций.

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 Фитозид следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами. В случае контакта с кожей или слизистой оболочкой поврежденные 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 Фитозид. Необходимо проводить регулярно развернутый клинический анализ крови перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом препарата. Если до начала терапии препаратом Фитозид 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 100 000 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/мм³ на протяжении более 5 дней или в сочетании с лихорадкой/инфекцией, снижением числа тромбоцитов менее 25 000/мм³), 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 Фитозид 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 препарата Фитозид 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 приводящего к летальному исходу) при применении этопозид в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Влияние на фертильность

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Фитозид 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.

Этанол

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 30,5 об. % этанола (алкоголя), что соответствует 253,48 мг этанола на мл концентрата, то есть до 1,3 г на флакон объемом 5 мл, что равно 30 мл пива, 12,55 мл вина на флакон объемом 5 мл.

Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Полисорбат-80

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 асциты.

Бензиловый спирт

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 30,0 мг бензинового спирта, 150,0 мг бензинового спирта во флаконе.

Противопоказан недоношенным и новорожденным.

Может вызывать токсические и анафилактические реакции у младенцев и детей до 3 лет.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Фитозид у детей в возрасте до 2 лет на данный момент не установлены. Препарат Фитозид содержит *этанол*, что необходимо учитывать при назначении детям.

Препарат Фитозид содержит *бензиловый спирт*, в связи с чем противопоказан недоношенным и новорожденным, может вызывать токсические и анафилактические реакции у младенцев и детей до 3 лет.

С осторожностью

Нарушение функции печени и почек легкой и средней степени тяжести, заболевания головного мозга, алкоголизм, эпилепсия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Растворы лекарственных препаратов

Этопозид нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одном растворе.

Фармацевтически несовместим с растворами, имеющими щелочные значения pH.

Противоэпилептические препараты

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

Этопозид может уменьшать эффективность противоэпилептических препаратов при одновременном применении.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Фенилбутазон, натрия салицилат и салициловая кислота могут влиять на связывание этопозиды с белками плазмы крови.

Противоопухолевые препараты

Этопозид может потенцировать цитотоксические и миелосупрессивные эффекты других препаратов (например, *циклоспорина*), *лучевой терапии*. Противоопухолевое действие этопозиды усиливается при применении его в комбинации с *цисплатином* (следует учитывать, что у больных, прежде получавших лечение *цисплатином*, выведение этопозиды может быть нарушено).

При одновременном применении с *цисплатином* снижается клиренс этопозиды.

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

Непрямые антикоагулянты

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

Антрациклины

Возможно развитие перекрестной устойчивости между антрациклинами и этопозидом.

Живые вакцины

В связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелой инфекции, не следует во время химиотерапии применять живые вакцины (см. раздел 4.3).

Применение вакцины желтой лихорадки увеличивает риск возникновения поствакцинальных осложнений системного характера с летальным исходом. Вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после завершения терапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 этопозид.

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Фитозид и не менее 6 месяцев после окончания лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

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

Лактация

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 (см. раздел 4.4).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Из-за вероятности возникновения нежелательных реакций, 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.

4.8. Нежелательные реакции

Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242-00-29

Факс: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Внутривенное введение препарата в суммарной дозе 2,4–3,5 г/м² 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; производные подофиллотоксина.

Код АТХ: L01CB01

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Распределение

Значения концентрации этопозид в спинномозговой жидкости варьируются 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/м².

Биотрансформация

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.

Элиминация

Выводится почками — 40–60% в неизменном виде и 15% в форме метаболитов в течение 48–72 часов. 2–16% выделяется кишечником в течение 72 часов. Данные о выделении препарата с грудным молоком отсутствуют.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензиловый спирт

Этанол

Макрогол 300 (Полиэтиленгликоль 300)

Полисорбат 80

Лимонной кислоты моногидрат

Лимонной кислоты моногидрат (для коррекции pH)

Натрия цитрат (для коррекции pH)

6.2. Несовместимость.

Этопозид нельзя смешивать с другими препаратами в одном растворе. Препарат фармацевтически несовместим с растворами, имеющими щелочные значения pH, а также есть риск образования осадка при растворении в буферных растворах с $\text{pH} > 8$.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флаконы бесцветного стекла (USP, тип I), укупоренные бромбутиловой резиновой пробкой и запечатанные алюминиевым колпачком с пластиковым диском (flip-off).

По одному флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного препарата или отходов, полученных при применении лекарственного препарата или работы с ним

Меры предосторожности

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

Инструкция по приготовлению раствора

Перед внутривенным введением Фитозид 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 >8.

Перед использованием следует визуально оценить раствор на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ/Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse, 1, 61352 Bad Homburg v.d.H., Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фрезениус Каби»

125167 г. Москва, Ленинградский проспект, дом 37, корп. 9, ЭТ.3, ПОМ. XXIV, КОМ.15

Тел.: +7 (495) 988-45-78

Электронная почта: drugsafety-ru@fresenius-kabi.com

Республика Беларусь

ООО «ФрезСервисСистем»

223053, Минская область, Минский район, д. Боровляны,

ул. Березовая роща, д. 106, помещ.116

Тел./факс: +375 17 389 72 93, +375 17 370 87 02

Электронная почта: fss@qrt.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фитозид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org>.