

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Этопозид-ЛЭНС, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этопозид

В 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится 20 мг этопозидов в пересчете на 100 % вещество.

Каждый флакон 5 мл содержит 100 мг этопозидов.

Каждый флакон 10 мл содержит 200 мг этопозидов.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

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.

Режим дозирования

Режим дозирования устанавливают в зависимости от используемой схемы химиотерапии.

Этопозид-ЛЭНС вводится внутривенно в течение 30–60 минут. Доза этопозиды обычно составляет 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. При выборе дозы следует учитывать миелосупрессивное действие других препаратов в комбинации, а также действие предшествующей лучевой терапии и химиотерапии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

В настоящее время недостаточно данных по коррекции режима дозирования этопозиды у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применять препарат не следует.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–50 мл/мин) дозу этопозиды следует снизить на 25 %. При клиренсе креатинина < 15 мл/мин данные по применению этопозиды отсутствуют, применение этопозиды противопоказано.

Повторные курсы проводятся только после нормализации показателей периферической крови.

Способ применения

Препарат предназначен для внутривенного введения.

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
- Выраженная миелосупрессия (количество нейтрофилов ниже 1500/мкл и/или тромбоцитов ниже 75000/мкл)
- Нарушения функции печени и почек тяжелой степени тяжести
- Острые инфекции
- Беременность и период грудного вскармливания
- Вакцинация живыми вакцинами, в т.ч. вакциной желтой лихорадки

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Гипоальбуминемия (возможно повышение риска токсического действия этопозид)
- Почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести
- Алкоголизм
- Эпилепсия
- Детский возраст (т.к. в состав препарата входит этанол и спирт бензиловый)
- Заболевания головного мозга

Препарат Этопозид-ЛЭНС следует применять только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт терапии цитотоксическими лекарственными средствами.

Миелосупрессия

Подавление функции костного мозга является дозолимитирующей токсичностью этопозид. Регулярное наблюдение за составом крови необходимо проводить перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом препарата. Если до начала терапии препаратом Этопозид-ЛЭНС 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 применение препарата Этопозид-ЛЭНС необходимо прекратить и начать лечение кортикостероидами и/или антигистаминными препаратами на фоне инфузионной терапии.

Экстравазация

При возникновении экстравазации инфузию препарата следует немедленно прекратить, а оставшийся препарат ввести в другую вену. Введение следует прекратить, как только появляется ощущение жжения. Вокруг пораженного места проводят подкожные инъекции гидрокортизона и под сухую повязку на 24 часа накладывают 1 % гидрокортизоновую мазь (до тех пор, пока не исчезнет эритема).

Нарушение функции печени и почек

Пациентам с печеночной или почечной недостаточностью необходима коррекция режима дозирования и регулярный контроль функции почек и печени.

Влияние на фертильность

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Этопозид-ЛЭНС, должны использовать надежные методы контрацепции в период лечения, а также в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии. Вследствие возможности необратимой потери фертильности в результате лечения этопозидом пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы до начала курса лечения препаратом.

Риск возникновения инфекционных заболеваний

Во время лечения повышается риск возникновения инфекционных заболеваний и кровотечений. Пациентов следует предупредить о возможности тошноты и об обратимости облысения, возникающего в результате терапии.

Синдром лизиса опухоли

При применении этопозидов у пациентов возможно возникновение синдрома лизиса опухоли (в т.ч. с летальным исходом) при приеме этопозидов в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами (см. раздел 4.8).

Вторичный лейкоз

Редко у пациентов, получающих терапию этопозидом в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, может развиваться острый лейкоз, как с предлейкозной фазой, так и без нее.

Этиловый спирт

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

Бензиловый спирт

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 30,0 мг бензинового спирта, 150,0 мг бензинового спирта во флаконе 5 мл и 300,0 мг бензинового спирта во флаконе 10 мл. Противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызывать токсические и анафилактические реакции у младенцев и детей до 3 лет.

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Этопозид нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одном растворе.

Препарат фармацевтически несовместим с растворами, имеющими щелочные значения pH, есть риск образования осадка при растворении в буферных растворах с pH >8 (см. раздел 6.2). Противоопухолевое действие этопозид усиливается при применении его в комбинации с цисплатином (следует учитывать, что у пациентов, прежде получавших лечение цисплатином, выведение этопозид может быть нарушено).

При совместном применении с циклоспорином период полувыведения этопозид увеличивается в два раза.

Этопозид также усиливает действие пероральных антикоагулянтов. Совместный прием этопозид и непрямых (пероральных) антикоагулянтов может увеличивать международное нормализованное отношение (МНО), риск возникновения кровотечений увеличивается. Рекомендуется проводить постоянный мониторинг МНО у пациентов при одновременном приеме.

Установлено взаимное усиление терапевтического эффекта при совместном применении этопозид и ряда цитостатических средств (например, метотрексата и цисплатина). Этопозид усиливает цитотоксический и миелосупрессивный эффект других лекарственных средств.

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

Фенибутазон, салицилат натрия и салициловая кислота могут влиять на связывание этопозид с белками крови.

Экспериментально также была продемонстрирована перекрестная резистентность между антрациклином и этопозидом.

Этопозид взаимно усиливает токсичность иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, фторурацил, винбластин, доксорубицин и др.).

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 после завершения терапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат противопоказан при беременности.

Лактация

Препарат противопоказан в период грудного вскармливания.

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом, а также их партнеры, во время лечения препаратом Этопозид-ЛЭНС должны использовать надежные методы контрацепции в период лечения, а также в течение 6 месяцев после окончания химиотерапии.

Фертильность

Вследствие возможности необратимой потери фертильности в результате лечения этопозидом пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы до начала курса лечения препаратом (см раздел 4.4).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с

механизмами

В случае возникновения таких побочных эффектов, как тошнота, низкое артериальное давление, сонливость, следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, миелосупрессия (с возможным развитием летального исхода); часто – острый лейкоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – анафилактические реакции; частота неизвестна – ангионевротический отек, бронхоспазм.

Нарушения метаболизма и питания: частота неизвестна – синдром лизиса опухоли.

Нарушения 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.

Нарушения со стороны сердца: часто – аритмия, инфаркт миокарда, снижение артериального давления при быстром в/в введении.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – интерстициальный пневмонит, фиброз легкого; частота неизвестна – бронхоспазм.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – боль в области живота, анорексия, запор, тошнота, рвота; часто – диарея, мукозит (включая стоматит и эзофагит); редко – дисфагия, дисгевзия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности «печеночных» трансаминаз, билирубина, гепатотоксичность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алоpecia, пигментация;

часто – сыпь, зуд, крапивница; редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, рецидив лучевого дерматита.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – астения, слабость; частота неизвестна – флебит, некроз.

Описание отдельных нежелательных реакций

Угнетение кроветворения

Снижение числа лейкоцитов и гранулоцитов зависит от вводимой дозы является основным ограничивающим дозу токсическим проявлением этопозиды. Максимальное снижение числа гранулоцитов и тромбоцитов обычно наблюдается на 10–14 день после применения препарата. При приеме этопозиды лейкопения легкой и средней степени и лейкопения тяжелой степени (количество лейкоцитов $<1000/\text{мкл}$) развивались у 60–91 % и 3–17 % пациентов, соответственно. Тромбоцитопения легкой и средней степени возникала в 22–41 % случаев, а тромбоцитопения тяжелой степени (количество тромбоцитов $<50000/\text{мкл}$) — в 1–20 % случаев. У пациентов с нейтропенией, принимающих этопозид, отмечалось частое развитие лихорадки и инфекционных заболеваний. Восстановление показателей крови происходит обычно на 20-й день после применения стандартной дозы.

Алопеция

Обратимая алопеция, иногда приводящая к полной потере волос, возникает не более, чем у 66 % пациентов.

Желудочно-кишечные нарушения

Тошнота и рвота возникает у 31–43 % пациентов. Для контроля этих побочных эффектов показаны противорвотные препараты.

Артериальная гипертензия

При проведении клинических исследований этопозиды у некоторых пациентов развивалась артериальная гипертензия. Таким пациентам следует назначать поддерживающую терапию для снижения артериального давления.

Реакции гиперчувствительности

Сообщалось о развитии симптомов, напоминающих анафилактические, такие как озноб, лихорадка, тахикардия, бронхоспазм, одышка и снижение артериального давления. При

приеме этопозиды сообщалось о случаях развития бронхоспазма с летальным исходом. Также при приеме этопозиды могут возникать обмороки, отек и припухлость лица, отек и припухлость языка.

Метаболические нарушения

Сообщалось о развитии синдрома лизиса опухоли (в т.ч. летальных случаях) при приеме этопозиды в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 Российской Федерации

Адрес: 109012, 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»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/> http

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки при применении этопозиды у человека до настоящего времени не зарегистрировано. Основные предполагаемые проявления передозировки — токсические эффекты со стороны крови и желудочно-кишечного тракта.

Лечение

Лечение симптоматическое. Специфический антидот неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

АТХ: L01CB01

Механизм действия

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 G2-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

Распределение

После внутривенного введения максимальная концентрация в плазме составляет 30 мкг/мл. Препарат обнаруживается в плевральной жидкости, ткани печени, селезенке, почках, миометрии. Этопозид проникает через плацентарный барьер. Значения концентрации этопозид в спинномозговой жидкости варьируют от неопределяемых значений до 5 % от концентрации в плазме крови. Имеются данные о выделении препарата с грудным молоком. Связывание с белками плазмы составляет около 90 %.

Метаболизм

Этопозид активно метаболизируется в организме.

Выведение

Выведение осуществляется двухфазным способом. У взрослых с нормальной функцией почек и печени время полувыведения в начальной фазе в среднем составляет 0,6–2 часа и в терминальной фазе — 5,3–10,8 часа. У детей с нормальной функцией почек и печени период полувыведения этопозид составляет в среднем в начальной фазе 0,6–1,4 часа и в завершающей фазе — 3–5,8 часа.

Выводится почками – 29 % в неизменном виде и 15 % в форме метаболитов в течение 48–72 часов. 2–16 % выделяется через кишечник.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Спирт бензиловый

Макрогол 300 (Полиэтиленгликоль 300)

Полисорбат 80

Лимонной кислоты моногидрат

Этанол (этанол абсолютированный, этанол безводный)

Натрия цитрата дигидрат

6.2. Несовместимость

Этопозид нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одном растворе.

Препарат фармацевтически несовместим с растворами, имеющими щелочные значения pH, есть риск образования осадка при растворении в буферных растворах с $\text{pH} > 8$ (см. раздел 4.5).

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 15 до 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл или 10 мл во флаконы нейтрального стекла I гидролитического класса, герметично закупоренные пробками резиновыми бромбутиловыми, с обкаткой колпачками алюмо-пластиковыми.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

50, 85 или 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

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

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

При возникновении экстравазации инфузию препарата следует немедленно прекратить, а оставшийся препарат ввести в другую вену. Введение следует прекратить, как только появляется ощущение жжения. Вокруг пораженного места проводят подкожные инъекции гидрокортизона и под сухую повязку на 24 часа накладывают 1 % гидрокортизоновую мазь (до тех пор, пока не исчезнет эритема) (см. раздел 4.4).

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата вместе с отходами в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Перед внутривенным введением препарат Этопозид-ЛЭНС разбавляют в 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % растворе декстрозы до конечной концентрации 0,2–0,4 мг/мл. Нельзя допускать контакта с буферными водными растворами с $\text{pH} > 8$. Перед использованием следует проводить визуальную оценку раствора на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета. Полученный раствор должен быть использован сразу после приготовления.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «ВЕРОФАРМ»

Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ», 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797 57 37

Факс: +7 (495) 792 53 28

Электронная почта: info@veropharm.ru

<https://veropharm.ru>

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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