

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этопозид

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

Каждый флакон 5 мл содержит 100 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 бесцветный или светло-желтый 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).

Внутривенно этопозид вводится в течение 30-60 минут, при этом доза этопозиды обычно составляет 50-100 мг/м² в течение 4-5 дней, с повторением циклов каждые 3-4 недели. Также часто применяется режим введения этопозиды через день по 100-125 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни.

Повторные курсы проводятся только после нормализации показателей периферической крови.

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 Этопозид-Рус у детей на данный момент не установлены.

Особый режим дозирования для детского возраста не предусмотрен.

Способ применения

Препарат Этопозид-Рус 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
- 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 этопозиде)
- Почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести
- Алкоголизм
- Эпилепсия
- Детский возраст (т.к. в состав препарата входит этанол и полисорбат-80)
- Заболевания головного мозга

Особые указания

Этопозид-Рус 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.

Подавление функции костного мозга является дозолимитирующим действием этопозиде. Регулярное наблюдение за составом крови необходимо проводить перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом этопозиде. Если до начала терапии этопозидом 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 прием этопозидов необходимо прекратить и начать лечение глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами на фоне инфузионной терапии.

При возникновении экстравазации следует немедленно прекратить инъекцию, а оставшийся препарат ввести в другую вену. Введение прекращают, как только появляется ощущение жжения. 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 ч).

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

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения этопозидом 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.

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

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 «Побочное действие»).

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

Раствор этопозидов 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.

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 асциту.

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 $\text{pH} > 8$. 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.

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

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 этопозидом 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 Этопозид-Рус.

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

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$); 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 внутривенном 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 этопозид. Максимальное снижение числа гранулоцитов и тромбоцитов обычно наблюдается на 10-14 день после применения препарата. При приеме этопозид 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.

Алоpecia

Обратимая алоpecia, 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 этопозид 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 этопозидом сообщалось о случаях развития бронхоспазма с летальным исходом.

Также при приеме этопозидом 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 этопозидом 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.ru

4.9. Передозировка

Симптомы: случаев передозировки при применении этопозидом у человека до настоящего времени не зарегистрировано. Основные предполагаемые проявления передозировки - токсические эффекты со стороны крови и желудочно-кишечного тракта.

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.

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

Лимонная кислота безводная

Бензиловый спирт

Полисорбат 80

Этанол

Полиэтиленгликоль 300

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 лекарственного препарата

Хранить при температуре не выше 30 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке)..

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флаконе бесцветного гидролитического стекла (USP) тип I, укупоренном укупоренный бромбутиловой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком.

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения 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 этопозид разбавляют 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы до конечной концентрации 0,2-0,4 мг/мл. Полученный раствор должен быть использован сразу после приготовления. Нельзя допускать контакта с буферными водными растворами с $\text{pH} > 8$.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Манас Мед»

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д.43, стр.1,

+7 495 269-77-51, +7 495 446-37-47

E-mail: manashmed@inbox.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Манас Мед»

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д.43, стр.1,

+7 495 269-77-51, +7 495 446-37-47

E-mail: manashmed@inbox.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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