

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этопозид.

Каждый флакон 2,5 мл содержит 50 мг этопозид.

Каждый флакон 5 мл содержит 100 мг этопозид.

Каждый флакон 10 мл содержит 200 мг этопозид.

Каждый флакон 20 мл содержит 400 мг этопозид.

Каждый флакон 25 мл содержит 500 мг этопозид.

Каждый флакон 50 мл содержит 1000 мг этопозид.

В 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится 20 мг этопозид.

В 1 мл готового раствора для инфузий содержится 0,2 – 0,4 мг этопозид.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: полисорбат -80, этанол (см. раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Слегка вязкий прозрачный раствор светло-желтого цвета.

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 и нейробластома.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат применяется только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт

терапии цитотоксическими лекарственными средствами.

Режим дозирования

Дозы этопозиды составляют 50-100 мг/м² в день в течение 5 последовательных дней, с повторением циклов не ранее, чем через 3-4 недели.

Или применяется режим введения через день по 100-120 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни, курсы должны повторяться не ранее, чем через 3-4 недели.

Дозу этопозиды следует корректировать с учетом миелосупрессивного действия других препаратов, применяющихся в комбинации, или с учетом эффектов предшествующей лучевой терапии химиотерапии.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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. Повторные курсы проводятся только после нормализации показателей периферической крови.

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.

Способ применения

Внутривенно.

Препарат Филотид следует применять только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт терапии цитотоксическими лекарственными средствами (см. раздел 4.4.).

Этопозид следует вводить внутривенно медленно в течение 30-60 минут, так как при быстром введении возможно развитие выраженной гипотонии.

Способ приготовления раствора для инфузий указан в разделе 6.6.

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

При работе с препаратом следует соблюдать осторожность для предотвращения попадания этопозиды на кожу и слизистые оболочки, в частности - пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании этопозиды на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть их мылом и водой.

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 100000/мкл);
- нарушение функции печени и почек тяжелой степени тяжести;
- острые инфекции;
- беременность и период кормления грудью (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Препарат Филотид 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 Филотид 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 Филотид. Необходимо проводить регулярно развернутый клинический анализ крови перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом препарата. Если до начала терапии препаратом Филотид 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 100000 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 25000/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 Филотид 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 препаратом Филотид 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 приводящий к летальному исходу) при применении этопозиды в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Влияние на фертильность

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Филотид 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.

Этиловый спирт

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

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 асциту.

С осторожностью

Нарушение функции печени и почек легкой и средней степени тяжести, заболевания головного мозга, алкоголизм, эпилепсия, детский возраст (в связи с наличием в составе препарата полисорбата-80 и этанола).

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 этопозидов 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 этопозидов с белками плазмы крови.

Противоопухолевые препараты

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

При одновременном применении с *цисплатином* снижается клиренс этопозидов.

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 Филотид 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 Филотид.

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 $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), 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 - алоpecia, 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

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: противоопухолевое средство, алкалоид

Код 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

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;
полисорбат-80;
этанол (этанол абсолютный);
макрогол-300.

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2,5 мл, 5 мл, 10 мл, 20 мл, 25 мл или 50 мл препарата во флаконы из стекла 1 гидролитического класса типа I, герметично укупоренные бромбутиловыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 5, 10, 15, 25, 50, 85 или 100 флаконов с препаратом с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона с перегородками для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

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

При работе с препаратом Филотид должны соблюдаться все правила использования и уничтожения цитотоксических препаратов.

При работе с препаратом следует соблюдать осторожность для предотвращения попадания этопозида на кожу и слизистые оболочки, в частности - пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки).

В случае контакта с кожей или слизистой оболочкой поврежденные участки необходимо немедленно промыть водой с мылом. (см. раздел 4.4.)

Приготовление раствора для внутривенного введения

Непосредственно перед введением препарат Филотид 20 мг/мл разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы до конечной концентрации 0,2-0,4 мг/мл.

Перед использованием следует произвести визуальную оценку раствора на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенные частицы. Нельзя допускать контакта с буферными водными растворами с $pH > 8$, поскольку возможно образование нерастворимого осадка.

Препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А помещ. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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