

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЕТОПОЗИД-ТЕВА
(ETOPOSIDE-TEVA)

Склад:

діюча речовина: етопозид;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 20 мг етопозиду;

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, полісорбат 80, етанол безводний, поліетиленгліколь

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Похідні подофілотоксину.
Код АТС L01C B01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дрібноклітинна карцинома легенів.

Несеміомна карцинома яєчка.

Гострий мієломоноцитарний і мієлоцитарний лейкоз (ГМЛ, підтипи М4 або М5 за класифікацією FAB), у складі комбінованої терапії при неефективності індукційної терапії.

Паліативна терапія недрібноклітинного раку легенів, реіндукційна терапія хвороби Ходжкіна, індукційна терапія неходжкінської лімфоми і гострого мієлоцитарного лейкозу, а також індукційна реіндукційна терапія хоріокарцином.

Противоказання.

Підвищена чутливість до етопозиду або до інших компонентів препарату, виражена мієлосупресія тяжкі порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок (клірен креатиніну < 15 мл/хв), гострі інфекції.

Спосіб застосування та дози.

Препарат вводять лише шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин.

Доза Етопозиду-Тева становить 60-120 мг/м² площі поверхні тіла на добу протягом 5 послідовних днів, повторні курси з інтервалом 10-20 днів. При лікуванні гематологічних онкологічних захворювань інтервали між курсами мають бути не менше 21 дня. Вміст флакона необхідно розчинити безпосередньо перед застосуванням у 5 % розчині глюкози або 0,9 % розчині натрію хлориду (100 мг етопозиду на 500 мл). Всього проводять 3-4 курси лікування.

Повторні курси хіміотерапії проводяться лише після нормалізації гематологічних показників.

Дози і кількість циклів лікування слід встановлювати також з урахуванням стану кісткового мозку і відповідної реакції пухлини на лікування.

Корекція дози для хворих з нирковою недостатністю.

Хворі, у яких кліренс креатиніну становить >50 мл/хвилину, не потребують корекції дозування етопозиду.

Пацієнтам з кліренсом креатиніну 15-50 мл/хвилину спочатку застосовують 75 % рекомендованої дози етопозиду. Пацієнтам з кліренсом креатиніну <15 мл/хв препарат не застосовують.

Побічні реакції.

Частота і тяжкість побічних реакцій залежать від дози етопозиду та інтервалів між введеннями.

Дозолімітуючими реакціями є лейкопенія і тромбоцитопенія. При комбінованій хіміотерапії частота і тяжкість побічних ефектів зростає. Побічні дії наведені за частотою виникнення: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); рідко (≥1/10000 - <1/1000); дуже рідко (<1/10000).

Інфекції та інвазії

Рідко: пропасниця, сепсис.

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кістки та поліпи)

Рідко: вторинний гострий лейкоз (з передлейкозною фазою або без неї) у пацієнтів, які лікувалися етопозидом у поєднанні з іншими антинеопластичними препаратами.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже часто: пригнічення функції кісткового мозку (переважно лейкопенія/тромбоцитопенія), зниження рівня гемоглобіну (приблизно на 40 %). Кількість лейкоцитів зазвичай знижується до мінімуму через 5-15 днів після введення препарату (гранулоцитів – через 7-14 днів). Лейкопенія (у тому числі III-го або IV-го ступеня за класифікацією ВООЗ) відзначається частіше, ніж тромбоцитопенія. Нормалізація гематологічних показників зазвичай відбувається протягом 24-28 днів після введення останньої дози. Кумулятивна токсичність при монотерапії етопозидом не відзначається.

Часто: кровотечі внаслідок тяжкої мієлосупресії

Рідко: анемія.

З боку імунної системи

Нечасто: анафілактичні реакції (з такими проявами як озноб, припливи, тахікардія, задишка/бронхоспазм, артеріальна гіпотензія). Анафілактичні реакції частіше відзначалися у дітей, яким вводили розчини для інфузій з концентрацією етопозиду, вищою за рекомендовану. Залежність анафілактичних реакцій від концентрації розчинів для інфузій або швидкості введення препарату не встановлена. При розвитку анафілактичних реакцій препарат відмінюють і призначають симптоматичне лікування вазопресорними агентами (наприклад адреналіном), кортикостероїдами, антигістамінними препаратами і, при необхідності, плазмозамінниками.

Метаболічні та аліментарні розлади

Рідко: гіперурикемія, метаболічний ацидоз.

З боку нервової системи

Часто: периферична нейропатія, біль у попереку.

Нечасто: судоми.

Рідко: сплутаність свідомості/гіперкінезія/акінезія, сонливість, запаморочення, стомлюваність, зміни смаку, транзиторна кіркова сліпота.

З боку органів зору

Нечасто: неврит зорового нерва, сльозотеча.

З боку серцевої системи

Дуже рідко: інфаркт міокарда, серцеві аритмії, біль у ділянці серця.

З боку судинної системи

Часто: артеріальна гіпотензія при дуже швидкому введенні препарату. При зниженні швидкості інфузії артеріальний тиск нормалізується.

Нечасто: артеріальна гіпертензія і припливи (артеріальний тиск зазвичай нормалізується протягом кількох годин після закінчення введення препарату); флебіт/ангіоневротичний набряк.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасто: апное зі спонтанним відновленням дихання після закінчення лікування етопозидом; раптові фатальні реакції, пов'язані з бронхоспазмом; кашель, ларингоспазм і ціаноз; інтерстиціальний пневмоніт/легеневий фіброз; нежить.

Рідко: пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: нудота, блювання, діарея, анорексія.

Часто: стоматит.

Рідко: біль у ділянці живота, запор/езофагіт

З боку гепатобіліарної системи

Нечасто: підвищення рівнів печінкових ферментів, підвищення рівня сечовини та креатиніну, підвищення рівня АЛТ.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже часто: оборотна алопеція (інколи повне випадання волосся).

Нечасто: набряк обличчя і язика, посилене потовиділення.

Рідко: висипи, кропив'янка, зміни пігментації шкіри, свербіж, дерматит.

Дуже рідко: повідомлялося про окремі випадки повернення симптомів променевого дерматиту, токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона, проте їх взаємозв'язок з терапією етопозидом не доведений.

З боку нирок та сечовидільної системи

Оскільки у нирках досягаються високі концентрації етопозиду, він може порушувати функцію нирок унаслідок кумуляції.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз

Дуже рідко: аменорея, ановуляторні цикли, зниження фертильності, гіпоменорея, азооспермія.

Передозування.

Гостре передозування супроводжується тяжкими проявами побічних реакцій, особливо лейкопенією та тромбоцитопенією.

Тяжкі мукозити та підвищені рівні сироваткового білірубіну АСТ, лужної фосфатази спостерігалися після застосування високих доз етопозиду. Метаболічний ацидоз та тяжка гепатотоксичність розвивалися після перевищення рекомендованих доз.

Лікування мієлосупресії – симптоматичне, включаючи переливання еритроцитарної і/або тромбоцитарної маси та антибіотикотерапію. У разі гіперчутливості до препарату призначають антигістамінні препарати та внутрішньовенне введення кортикостероїдів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Унаслідок відсутності достатніх даних щодо застосування етопозиду протягом вагітності рекомендовано застосовувати препарат лише за життєвими показаннями.

Під час лікування препаратом пацієнткам репродуктивного віку необхідно користуватися ефективними контрацептивними засобами для запобігання вагітності. Якщо вагітність встановлена, слід ретельно оцінити доцільність продовження терапії з урахуванням потенційної користі для матері і можливого ризику для плода.

Дотепер невідомо, чи екскретується етопозид у грудне молоко, тому не можна виключити розвиток небажаних ефектів у дітей, яких годують груддю. Під час лікування етопозидом годування груддю необхідно припинити.

Діти. Препарат не застосовують дітям.

Особливості застосування.

Лікування Етопозидом-Тева може здійснювати лише досвідчений лікар-онколог в умовах спеціалізованого стаціонару.

Етопозид не можна вводити внутрішньоартеріально, внутрішньоплеврально та внутрішньоперитонеально.

Етопозид призначений лише для внутрішньовенного введення!

Слід дотримуватися надзвичайної обережності, щоб уникнути транссудації. При виникненні екстравазації введення препарату слід негайно припинити і залишок розчину ввести в іншу вену. При цьому терапевтичні заходи можуть включати прикладання холоду, промивання ізотонічним розчином натрію хлориду та місцеву інфільтрацію кортикостероїдами.

Етопозид вводять шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хв, швидке внутрішньовенне введення може спричинити артеріальну гіпотензію. Вираженість зниження артеріального тиску знижується при подовженні тривалості інфузії.

Слід враховувати можливість розвитку анафілактичних реакцій з такими проявами, як припливи (гіперемія), тахікардія, бронхоспазм і гіпотензія (див. розділ «Побічні реакції»). При розвитку анафілактичних реакцій необхідно негайно припинити інфузію препарату, призначити кортикостероїди, антигістамінні засоби, здійснити корекцію об'єму циркулюючої крові.

Етопозид слід з обережністю призначати пацієнтам із серцевими аритміями, інфарктом міокарда в анамнезі, порушеннями функції печінки або нирок, периферичною нейропатією, порушеннями сечовипускання, епілепсією або ушкодженнями головного мозку, запаленням слизової оболонки ротової порожнини, а також хворим, які раніше отримували променево або хіміотерапію.

Оскільки етопозид чинить генотоксичну дію під час і протягом 6 наступних місяців після прийому препарату, як жінкам, так і чоловікам слід користуватися контрацептивними засобами. Зважаючи на можливість розвитку необоротного безпліддя, пацієнтам-чоловікам рекомендується вдатися до кріоконсервації сперми до початку терапії етопозидом.

У пацієнтів, які лікуються Етопозидом-Тева, необхідно ретельно контролювати пригнічення функції кісткового мозку під час і після лікування. Дозозалежне пригнічення функції кісткового мозку є найпоширенішою формою токсичного впливу етопозиду. На початку терапії етопозидом, а також перед кожним наступним введенням слід проводити аналіз складу периферичної крові: кількість тромбоцитів; гемоглобін; кількість лейкоцитів; диференційний підрахунок клітин крові.

Якщо кількість лейкоцитів менше $2000/\text{мм}^3$ або кількість тромбоцитів складає $150000/\text{мм}^3$ і менше, лікування слід припинити до повної нормалізації гематологічних показників (приблизно через 10 днів).

У випадку депресії кісткового мозку, що розвивається внаслідок променевої терапії або хіміотерапії, застосування препарату слід призупинити. Рекомендується не розпочинати повторне лікування етопозидом до досягнення кількості тромбоцитів мінімум $100000/\text{мм}^3$.

Бактеріальні інфекції необхідно лікувати до початку терапії етопозидом.

Якщо пригнічення функції кісткового мозку розвивається внаслідок променевої терапії або хіміотерапії, необхідно зробити перерву.

Необхідно контролювати показники периферичної крові і функції печінки.

Пацієнти з низьким рівнем сироваткового альбуміну можуть піддаватися підвищеному ризику токсичності етопозиду. Повідомлялося про випадки гострого лейкозу з/безмієлодиспластичного синдрому або без нього, у пацієнтів, які отримували хіміотерапію етопозидом.

Експериментально виявлена перехресна резистентність між антрациклінами а етопозидом.

Повідомлялося про випадки гострого лейкозу з передлейкозною фазою або без неї у пацієнтів, які застосовують етопозид у комбінації з іншими протипухлинними засобами, наприклад блеоміцином, цисплатином, іфосфамідом метотрексатом.

Каламутні розчини, а також розчини, які містять осад, непридатні для застосування.

Слід уникати будь-якого контакту з етопозидом. Медичному персоналу при роботі з препаратом необхідно користуватися захисним одягом (рукавичками, халатом), окулярами, маскою. При потраплянні препарату в очі або на слизові оболонки необхідно промити їх великою кількістю проточної води або ізотонічного розчину. Не можна допускати до роботи з препаратом вагітних жінок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Немає даних щодо впливу етопозиду на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Якщо існує ризик розвитку побічних реакцій з боку центральної нервової системи (сонливість, втома) чи транзиторна кіркова сліпота, слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сумісний з цисплатином (при цьому слід враховувати, що у хворих, які раніше отримували лікування цисплатином, виведення етопозиду знижене).

При застосуванні одночасно з цитостатиками або променевою терапією виникає адитивне пригнічення функції кісткового мозку (може знадобитися зниження дози).

При одночасному застосуванні з **пероральними антикоагулянтами** дія останніх може посилюватися.

Фенілбутазон, саліцилат натрію та саліцилова кислота можуть пригнічувати білкові зв'язування етопозиду.

Етопозид може підсилювати цитотоксичну і мієлосупресивну дію інших препаратів.

Сумісне застосування з мієлосупресивними препаратами (таких як **циклофосфамід, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), 5-фторурацил, вінбластин, доксорубіцин і цисплатин**) може збільшувати ефект етопозиду та/або препарату, що використовується у комбінації, на кістковий мозок.

Сумісне застосування етопозиду і циклоспорину у великих дозах може значною мірою збільшувати концентрацію етопозиду в сироватці крові, що призводить до підвищення ризику побічних реакцій. Імовірно, такий ефект спричиняється зменшенням кліренсу і збільшенням об'єму розподілу етопозиду, коли концентрації циклоспорину у сироватці крові перевищують 2000 нг/мл. Дозу етопозиду при паралельному застосуванні інфузій циклоспорину у високих дозах необхідно зменшити на 50 %.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Етопозид є напівсинтетичним похідним подофілотоксину. Препарат порушує синтез ДНК, пригнічує мітоз, блокує клітини переважно в G2-фазі та пізній S-фазі клітинного циклу. Цитотоксична дія відносно здорових клітин відзначається лише при застосуванні високих доз препарату.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення фармакокінетика препарату двофазова в періодом напіввиведення у першій фазі приблизно 1,5 години, у другій – 4-11 годин. Загальний кліренс змінюється у межах 33-48 мл/хв. Етопозид у незначній кількості проникає у плевральну рідину, визначається у слині, печінці, селезінці, нирках, міометрії у тканинах мозку. У жовчани надходить мінімальна кількість препарату. Етопозид погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр (концентрація етопозиду у спинномозковій рідині зазвичай варіює від кількості, яка надається визначенню, до менш ніж 5 % від концентрації у плазмі крові протягом перших 24 годин після внутрішньовенного введення). Етопозид значною мірою (97 %) зв'язується з білками плазми крові.

Препарат метаболізується у печінці з утворенням неактивної оксикислоти, а також глюкуронідів та сульфатів (5-22 %), які мають мінімальну цитотоксичну активність. Виділяється переважно сечею, у меншій кількості (приблизно 6 %) – з жовчю. У дітей приблизно 55 % введеної дози екскретується з сечею у незміненому стані протягом 24 годин. Середній нирковий кліренс етопозиду становить 7-10 мл/хв або приблизно 35 % загального кліренсу при призначенні препарату у дозі 80-600 мг/м².

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, злегка в'язкий розчин жовтуватого кольору, практично без видимих часточок.

Несумісність. Розчин Етопозиду-Тева не можна змішувати в одному об'ємі з іншими препаратами для парентерального введення, окрім розчинників, указаних у розділі «Спосіб застосування та дози».

Етопозид-Тева фармацевтично несумісний з розчинами, які мають лужні значення рН.

Повідомлялося про розтріскування деталей шприців та інфузійних систем, виготовлених із акрилових полімерів або акрилнітрил-бутадієн-стиролу (АБС), при контакті з нерозведеним концентратом для інфузій Етопозид-Тева 20 мг/мл. З розведеними розчинами для інфузій цей ефект не спостерігається.

Термін придатності. 3 роки.

Після розведення зберігати не більше 120 годин при кімнатній температурі.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла та недоступному для дітей місці

Упаковка. По 5 або по 10 мл у флаконі, вкритому захисним покриттям TevaGuard

По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармахеми Б.В./Pharmachemie B.V.

Місцезнаходження. Вул. Свенсвег 5, 2031 GA, Харлем, Нідерланди/Swensweg 5, 2031 GA Haarlem the Netherlands