

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЕТОПОЗИД
(ETOPOSIDE)

Склад:

діюча речовина: etoposide;

1 мл розчину містить етопозиду у перерахуванні на 100 % речовину – 20 мг;

допоміжні речовини: спирт бензиловий, етанол безводний, поліетиленгліколь 300, полісорбат 80, кислота лимонна моногідрат, натрію цитрат.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

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 і реіндукційна терапія хоріокарцином.

Протипоказання. Підвищена чутливість до етопозиду або до інших компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 15 мл/хв). Виражена мієлосупресія. Етопозид не можна вводити внутрішньоартеріально або внутрішньопорожнинно (у плевральну, черевну або інші порожнини). Гострі інфекції.

Спосіб застосування та дози. Препарат вводити лише шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин. Доза етопозиду становить 60-120 мг/м² площі поверхні тіла на добу протягом 5 днів, повторні курси – з інтервалом 10-20 днів. При лікуванні негематологічних 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 до концентрації етопозиду 0,2-0,4 мг/мл (зазвичай не більше 0,25 мг/мл). Всього проводити 3-4 курси лікування. Необхідно вживати заходи для запобігання екстравазації.

Повторні курси хіміотерапії проводити 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 із нирковою недостатністю.

Хворі, у яких кліренс креатиніну становить >50 мл/хв, не потребують корекції дозування. Пацієнтам з кліренсом креатиніну 15-50 мл/хв спочатку застосовувати 75 % рекомендованої дози етопозиду. Пацієнтам з кліренсом креатиніну <15 мл/хв препарат не застосовувати.

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.

Інфекції та інвазії: пропасниця, сепсис.

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кістки та поліпи): 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: пригнічення функції кісткового мозку (переважно лейкопенія і 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 або IV 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. Можливі інфекції та кровотечі внаслідок тяжкої мієлосупресії, анемія.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, анорексія, стоматит, біль у ділянці живота, запор, езофагіт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: апное зі спонтанним відновленням дихання після закінчення лікування етопозидом; раптові летальні реакції, пов'язані з бронхоспазмом; кашель, ларингоспазм і ціаноз; інтерстиціальний пневмоніт/легеневий фіброз; нежить, пневмонія.

З боку серцевої системи: інфаркт міокарда, серцеві аритмії, біль у ділянці серця.

З боку судинної системи: артеріальна гіпотензія при дуже швидкому введенні препарату. При зниженні швидкості інфузії артеріальний тиск нормалізується. Артеріальна гіпертензія і припливи (артеріальний тиск зазвичай нормалізується протягом кількох годин після закінчення введення препарату); флебіт; ангіоневротичний набряк.

З боку нервової системи: периферична нейропатія, біль у попереку, судоми, сплутаність свідомості, гіперкінезія, акінезія, сонливість, запаморочення, стомлюваність, зміни смаку, транзиторна кіркова сліпота.

З боку органів зору: неврит зорового нерва, сльозотеча.

Метаболічні та аліментарні розлади: гіперурикемія, метаболічний ацидоз.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: аменорея, ановуляторні цикли, зниження фертильності, гіпоменорея, азооспермія.

З боку імунної системи: 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 слід відмінити і призначити симптоматичне лікування вазопресорними агентами (наприклад адреналіном), кортикостероїдами, антигістамінними препаратами і, при необхідності, плазмозамінниками.

Реакції гіперчутливості може спричинити бензиловий спирт, який входить до складу препарату.

З боку шкіри та підшкірних тканин: оборотна алопеція (інколи повне випадання волосся), набряк обличчя і язика, посилене потовиділення, висипи, кропив'янка, зміни пігментації шкіри, свербіж, дерматит. Повідомлялося про 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 гепатобіліарної системи: підвищення рівнів печінкових ферментів, підвищення рівня сечовини та креатиніну, підвищення рівня АЛТ.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю. Унаслідок відсутності достатніх даних щодо застосування етопозиду у період вагітності рекомендовано застосовувати препарат лише за життєвими показаннями.

Під час лікування препаратом пацієнтам 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. Етопозид не застосовувати дітям.

Особливі заходи безпеки. При роботі з препаратом необхідно дотримуватися загальних правил безпеки при поводженні з цитотоксичними речовинами.

Готувати розчини для інфузій слід в ізольованому боксі або витяжній шафі для роботи з цитостатичними препаратами. При цьому необхідно користуватися захисним одягом (одноразовими рукавичками, масками, окулярами, халатами і шапочками або комбінезонами). Необхідно вживати заходи для запобігання попаданню розчинів етопозиду на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат все ж потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку негайно промити великою кількістю води або ізотонічного розчину.

Вагітним жінкам з медичного персоналу не можна працювати з препаратом.

Невикористані залишки препарату, а також усі інструменти та матеріали, які використовувалися при приготуванні розчинів для інфузій та їх введенні, слід знищувати згідно з затвердженою процедурою утилізації відходів цитотоксичних речовин.

Особливості застосування.

Лікування етопозидом 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 вводити шляхом повільної внутрішньовенної інфузії впродовж 30-60 хв, швидке внутрішньовенне введення може спричинити артеріальну гіпотензію. Вираженість гіпотензії знижується при подовженні тривалості інфузії.

Слід врахувати 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

сечовивипускання, 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, 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 становить $150000/\text{мм}^3$ 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 у застосуванні препарату.

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/без мієлодиспластичного синдрому у пацієнтів, які отримували хіміотерапію етопозидом.

Експериментально виявлена перехресна резистентність між антрациклінами та 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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Оскільки етопозид може спричиняти стомлюваність і транзиторну кіркову сліпоту, пацієнтам не рекомендується керувати автотранспортом або іншими механізмами після введення препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сумісний з цисплатином (при цьому слід врахувати, 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. Експериментально виявлена перехресна резистентність між антрациклінами та етопозидом.

Етопозид може підсилювати цитотоксичну і мієлосупресивну дію інших препаратів. Сумісне застосування з мієлосупресивними препаратами (такими 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 %.

Вакцинація живими вакцинами пацієнтів з ослабленим імунітетом після хіміотерапії може спричинити розвиток тяжких і летальних інфекцій.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Етопозид є напівсинтетичним похідним подофілотоксину. Етопозид порушує синтез ДНК, пригнічує мітоз, блокує клітини переважно у 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 з 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 жовч надходить мінімальна кількість препарату. Етопозид погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр (концентрація етопозиду у спинномозковій рідині зазвичай варіює від кількості, яка не піддається 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.

Етопозид метаболізується у печінці з утворенням неактивної оксикислоти, а також глюкуронідів та сульфатів (5-22 %), які мають мінімальну цитотоксичну активність. Виділяється переважно з 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, від майже безбарвного до слабо жовтого кольору розчин без видимих часток.

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

Етопозид 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 етопозиду 20 мг/мл. З розведеними розчинами для інфузій цей ефект не спостерігається.

Термін придатності. 2 роки від дати виготовлення in bulk. Не використовувати після терміну, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Уникати заморожування. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.