

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 та імунomodельючі засоби. Похідні подофілотоксину. Код АТС L01C B01.

Клінічні характеристики.

Показання. Герміногенні пухлини яєчка, дрібноклітинні пухлини легені.

Противоказання. Виражена мієлодепресія, виражені порушення функції печінки та нирок (кліренс креатиніну менше 15 мл/хв), вагітність, годування груддю, дитячий вік, підвищення чутливості до подофіліну та його похідних.

Спосіб застосування та дози. Етопозид (застосовується головним чином у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами) вводять внутрішньовенно, в дозі 50 - 100 мг/м² на добу. Курс лікування становить 3 - 5 днів. Повторні курси проводяться не раніше ніж через 10 - 20 днів, тільки після нормалізації показників периферичної крові.

При наявності у пацієнтів порушень функції нирок дози етопозиду необхідно зменшувати. Відповідні рекомендації наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Кліренс креатиніну	Дози етопозиду
51 мл/хв	50-100 мг/м ² поверхні тіла
15 - 50 мл/хв	75 % від початкової дози
менше 15 мл/хв	застосування протипоказано

При виборі дози необхідно враховувати мієлосупресорну дію інших препаратів при застосуванні у комбінації з Етопозидом, а також побічні ефекти попередньої променевої терапії і хіміотерапії.

Перед введенням Етопозид розводять 0,9 % розчином хлористого натрію або 5 % розчином декстрази до кінцевої концентрації 0,2 - 0,4 мг/мл. Приготований розчин вводять шляхом внутрішньовенного вливання протягом 30 - 60 хв.

Побічні реакції.

З боку системи кровотворення. Зниження кількості лейкоцитів, тромбоцитів і нейтрофілів (лейкопенія) залежить від дози, що вводиться, і є основним показником, що обмежує дозу Етопозиду. Анемія, мієлосупресія є дозозалежним та дозолімітуючим ефектом. Відновлення показників крові відбувається звичайно на 20-й день після введення стандартної дози препарату. Були зафіксовані рідкісні випадки гострого лейкозу (як з передлейкозною фазою, так і без неї) у пацієнтів, що отримували етопозид в монотерапії або в комплексі з іншими протипухлинними препаратами.

З боку травного тракту. Нудота і блювання виникають у 30 - 40 % пацієнтів і частіше спостерігаються при пероральному застосуванні, ніж при внутрішньовенному. Як правило, ці явища

помірні або середньої тяжкості, припиняти лікування через шлунково-кишкові побічні явища доводиться рідко. Також можливі біль у животі, анорексія, пронос, стоматит. При застосуванні високих доз - токсичні реакції з боку печінки (легка тимчасова гіпербілірубінемія і підвищення рівня трансаміназ).

З боку серцево-судинної системи. При швидкому внутрішньовенному введенні в 1 - 2 % хворих відзначалося тимчасове зниження артеріального тиску, який звичайно відновлюється при припиненні інфузії препарату та застосуванні засобів симптоматичної терапії. За необхідності поновлення введення Етопозиду швидкість інфузії необхідно знизити.

З боку ЦНС і периферичної нервової системи. Сонливість, підвищена втома, у деяких випадках можлива периферична нейропатія.

З боку обміну речовин. Гіперурикемія, при використанні великих доз - метаболічний ацидоз.

З боку репродуктивної системи. Азооспермія, аменорея.

Реакції гіперчутливості. Симптоми, що нагадують анафілактичні, зокрема підвищення температури, тахікардію, бронхоспазм, задишку відзначали в 0,7 - 2 % пацієнтів. Ці реакції звичайно спостерігаються під час або відразу після введення Етопозиду. У таких випадках рекомендовано припинити введення препарату та призначити симптоматичну терапію. Повідомлялося також про випадки гіпертензії і/або приливів крові до обличчя. Нормалізація АТ зазвичай відбувається протягом декількох годин після припинення інфузії етопозиду. Іноді виникали набряклість обличчя або язика, кашель, рясне потовиділення, ціаноз, відчуття стискання в горлі, ларингоспазм, біль в спині, втрата свідомості. Про виникнення апное, пов'язаного з гіперчутливістю, повідомлялося рідко. В поодиноких випадках анафілаксія може призвести до летального кінця.

Дерматологічні реакції. Оборотна алопеція, у деяких випадках тотальна, виникає у 66 % хворих. Рідко відзначається поява пігментації, свербіж. В одному випадку спостерігався рецидив променевого дерматиту. При використанні етопозиду в дозах, що знаходяться у стадії дослідження, повідомлялося про розвиток генералізованих сверблячих еритематозних п'ятнисто-папульозних висипів, що супроводжуються периваскулітом.

Інші токсичні прояви. Периферична нейротоксичність (1–2%). Зрідка відзначаються: залишковий присмак в роті, лихоманка, пігментація, дисфагія, сліпота коркового генезу; спостерігався рецидив променевого дерматиту (1 випадок), метаболічний ацидоз, токсична дія на ЦНС (незвичайна втомлюваність, затrudнена хода, відчуття оніміння або поколювання в пальцях рук та ніг, слабкість), м'язові судоми, гіперурикемія, флебіт (біль в місці ін'єкції), при попаданні під шкіру – виражена місцевопоздрозувальна дія.

Передозування. Загальні дози 2,4 - 3,5 г/м², що вводилися внутрішньовенно протягом трьох днів, призводили до тяжкого запалення слизових оболонок і токсичного ураження кісткового мозку.

У хворих, які отримували вищі, порівняно з рекомендованими, дози етопозиду, відмічався метаболічний ацидоз і спостерігалися випадки токсичного впливу на печінку.

Антидоту для застосування у разі передозування препарату Етопозид немає. Хворим з ознаками передозування треба негайно відмінити Етопозид і призначити детоксикаційну і симптоматичну терапію.

У випадку передозування можуть вживатися такі заходи:

при нудоті, блюванні – протиблювотні засоби;

при алергічних реакціях – відміна препарату, кортикостероїди, симпатоміметичні засоби, антигістамінні препарати, плазмозамінники;

при бронхоспазмі – амінофілін, кортикостероїди;

при гіпотензії – відміна препарату, плазмозамінники;

при гіперурикемії – алопуринол.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Етопозид протипоказано при вагітності. За необхідності застосування у період лактації слід припинити годування груддю.

Під час лікування і протягом 3 місяців після його закінчення пацієнткам дітородного віку необхідно

використовувати ефективні методи контрацепції.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що Етопозид має тератогенну та ембріотоксичну дію.

Діти. Препарат протипоказаний дітям.

Особливі заходи безпеки. При приготуванні та введенні розчинів препарату, як і при роботі з іншими протипухлинними засобами, необхідно бути обережними і користуватися рукавичками. У разі потрапляння розчину препарату на шкіру або слизові оболонки слід негайно ретельно змити розчин зі шкіри водою з милом, а слизові промити чистою водою.

Особливості застосування.

1. Етопозид треба застосовувати під наглядом лікаря, який має досвід використання протипухлинних хіміотерапевтичних препаратів.

2. Пригнічення функції кісткового мозку є токсичним ефектом, що обмежує дозу Етопозиду. Під час лікування препаратом необхідно регулярно визначати склад формених елементів крові - на початку терапії, у перерві та перед кожним наступним курсом лікування Етопозидом. У разі зниження кількості тромбоцитів нижче $50 \times 10^9/\text{л}$ і/або абсолютної кількості нейтрофілів до $0,5 \times 10^9/\text{л}$ терапію необхідно припинити.

3. У разі виникнення симптомів, які нагадують анафілактичні, зокрема озноб, пропасниця, тахікардія, бронхоспазм, задишка, введення препарату слід припинити і почати терапію з використанням кортикостероїдів і/або антигістамінних засобів.

4. З обережністю застосовують у пацієнтів, що раніше приймали променеви та хіміотерапію, хворим з вітряною віспою, оперізувальним герпесом, при інфекційних ураженнях слизових оболонок, порушеннях серцевого ритму, підвищеному ризику розвитку інфаркту міокарда, порушеннях функції печінки, захворюваннях нервової системи (епілепсія), хронічному алкоголізму.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Під час лікування слід утримуватися від занять, що потребують підвищеної уваги і швидких психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У разі супутньої променевої терапії або терапії іншими препаратами, які пригнічують функцію кісткового мозку, цитотоксична та мієлосупресивна дія етопозиду може посилюватися.

Синергічний протипухлинний ефект виявляється при застосуванні етопозиду разом із цисплатином, карбоплатином, мітоміцином С, циклофосфамідом, BCNU, вінкристином, дактиноміцином і цитозинарабінозидом.

Фенілбутазон, саліцилат натрію і ацетилсаліцилова кислота можуть витіснити етопозид, зв'язаний з білками плазми.

Експериментально виявлена перехресна резистентність між антрациклінами і етопозидом.

Нерозбавлений концентрат не повинен контактувати з акриловими полімерами (що можуть входити до складу шприців та інфузійних систем) або полімерами на основі акрилнітрилу, бутадієну і стиролу, оскільки він може спричинити ушкодження або протікання систем. При використанні розбавлених розчинів цього не спостерігається

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Етопозид є напівсинтетичною похідною подофілотоксину і має властивість переривати клітинний цикл на премітотичній фазі, що призводить до акумуляції клітин на пізніх фазах S та G2. Хоча точний механізм дії етопозиду нез'ясований, схоже, що його цитотоксичний ефект приводить до поодиноких і подвійних розривів ланцюжків ДНК і з'єднань між білками та ДНК. Цитотоксичний ефект етопозиду полягає у порушенні процесу розривання-зшивки ДНК під впливом ферменту топоізомерази II. Ензим ковалентно зв'язується з ДНК, утворюючи протеїнасоційовані розриви.

Етопозид також пригнічує проникнення нуклеозидів крізь плазматичну мембрану, що перешкоджає синтезу й відновленню ДНК.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення етопозиду пікова концентрація в плазмі становить 30 мкг/мл. Етопозид активно метаболізується в організмі. Препарат виводиться двофазно: у дорослих з нормальною функцією нирок і печінки період напіввиведення в середньому становить приблизно 1,5 години з періодом остаточного виведення 3 - 11 год.

Максимальні рівні концентрації в плазмі та площа під кривою, яка описує зміну концентрації у плазмі, з часом збільшуються прямо пропорційно з дозами вище 100 - 600 мг/м².

Етопозид не накопичується в плазмі при щоденному застосуванні у дозі 100 мг/м² протягом 5 днів. Виведення препарату із плазми крові та нирковий кліренс не залежать від дози. Зв'язування з білками плазми становить 94 %.

Препарат виявляється у плевральній рідині, слині, тканині печінки, селезінці, нирках, міометрії, тканинах мозку. Рівень виведення етопозиду із сечею варіює у межах від 5,1 до 14,6 мл/хв/м², що становить приблизно 36 % повного розподілу препарату.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості. Прозорий, від майже безбарвного до слабо жовтого кольору розчин.

Несумісність. Етопозид не слід розбавляти буферними розчинами з рН > 8, оскільки у цьому разі можливе утворення осаду.

Термін придатності. 2 роки з дати виготовлення in bulk.

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

Упаковка. По 5 мл (100 мг) у флаконах, 1 флакон в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: ВАТ «Київмедпрепарат» (пакування із in bulk фірми-виробника «Фрезеніус Кабі Окологджи Лімітед», Індія).

Адреса. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.