

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

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.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Етопозид є напівсинтетичною похідною подофілотоксину. Основний ефект етопозиду виявляється на пізній S та ранній G₂ фазах клітинного циклу в клітинах ссавців. Спостерігаються дві дозозалежні реакції: при високих концентраціях (10 мкг/мл або більше) клітини, що вступають у мітоз, лізуються; при низьких концентраціях (0,3–10 мкг/мл) пригнічується входження клітин у профазу. Збірка мікротрубочок не порушена. Переважним макромолекулярним ефектом етопозиду є розрив подвійного ланцюга через взаємодію з ДНК-топоізомеразою II або утворення вільних радикалів. Показано, що етопозид спричиняє зупинку метафази у фібробластах курчат.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після внутрішньовенної інфузії або перорального застосування капсул значення C_{max} і AUC демонстрували помітну інтра- та інтерсуб'єктну варіабельність.

Розподіл. Середні об'єми розподілу в рівноважному стані коливаються в діапазоні 18–29 літрів.

Етопозид незначною мірою проникає в спинномозкову рідину. *In vitro* етопозид значною мірою зв'язується з білками плазми людини (97 %).

Коефіцієнт зв'язування етопозиду прямо корелює з сироватковим альбуміном у пацієнтів з раком і здорових добровольців (див. розділ «Особливості застосування»). Незв'язана фракція етопозиду суттєво корелює з білірубіном у пацієнтів з раком.

Біотрансформація. Метаболіт гідроксикислоти [4'-диметил-епіподофілінова кислота-9-(4,6-О-етиліден-β-D-глюкопіранозид)] утворюється шляхом розкриття лактонного кільця, і його виявляють у сечі дорослих і дітей. Він також наявний у плазмі людини, ймовірно у формі трансізомера. Глюкуронідні та/або сульфатні кон'югати етопозиду також виділяються у сечу людини. Крім того, відповідний катехол утворюється при О-деметилуванні диметоксифенольного кільця ізоферментом CYP450 3A4.

Виведення. Після внутрішньовенного введення фармакокінетика препарату двофазова з періодом напіввиведення у першій фазі приблизно 1,5 години, а період напіввиведення в термінальній фазі — 4–11 годин.

Загальний кліренс змінюється у межах 33–48 мл/хв або від 16 до 36 мл/хв/м² і, як і кінцевий період напіввиведення, не залежить від дози в діапазоні від 100 до 600 мг/м².

Після внутрішньовенного введення ¹⁴C етопозиду (від 100 до 124 мг/м²) середнє відновлення радіоактивності в сечі становило 56 % (45 % дози було виведено у вигляді етопозиду), а відновлення радіоактивності з калом становило 44 % від введеної дози через 120 годин.

Лінійність/нелінійність. Загальний кліренс і кінцевий період напіввиведення не залежать від дози у діапазоні 100–600 мг/м². У тому ж діапазоні доз площа під кривою залежності концентрації лікарського засобу в плазмі від часу (AUC) і максимальна концентрація лікарського засобу в плазмі (C_{max}) лінійно зростають зі збільшенням дози.

Порушення функції нирок. У пацієнтів з порушенням функції нирок спостерігався знижений загальний кліренс, підвищені AUC і об'єм розподілу в рівноважному стані (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки. У дорослих онкологічних пацієнтів з порушеннями функції печінки загальний кліренс етопозиду не знижений.

Пацієнти похилого віку. Попри невеликі відмінності у фармакокінетичних параметрах у пацієнтів віком ≤ 65 років і пацієнтів віком > 65 років, вони не вважаються клінічно значущими.

Педіатрична популяція. У дітей близько 55 % дози виводиться з сечею у вигляді етопозиду протягом 24 годин. Середній показник ниркового кліренсу етопозиду становить 7–10 мл/хв/м² або приблизно 35 % загального кліренсу в діапазоні доз 80–600 мг/м². Отже, етопозид виводиться за допомогою ниркових і нениркових процесів, тобто у результаті метаболізму та виведення з жовчю. Вплив захворювання нирок на кліренс етопозиду у плазмі крові дітей невідомий. У дітей підвищені показники рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) пов'язуються зі зниженим загальним кліренсом лікарського засобу. Попереднє застосування цисплатину також може призвести до зниження загального кліренсу у дітей.

У дітей існує обернена залежність між рівнями альбуміну в плазмі крові і нирковим кліренсом етопозиду.

Стать. Попри незначні відмінності у фармакокінетичних параметрах залежно від статі, такі відмінності не вважаються клінічно значущими.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. У дослідженні впливу інших терапевтичних засобів на зв'язування ¹⁴C-міченого етопозиду з білками сироватки крові людини *in vitro* лише фенілбутазон, саліцилат натрію та ацетилсаліцилова кислота витісняли зв'язаний з білками етопозид у концентраціях, які зазвичай досягаються *in vivo*.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Рак яєчка. Етопозид показаний до застосування в комбінації з іншими схваленими хіміотерапевтичними засобами для лікування первинного, рецидивного або рефрактерного раку яєчок у дорослих.
- Дрібноклітинний рак легенів. Етопозид показаний до застосування в комбінації з іншими схваленими хіміотерапевтичними засобами для лікування дрібноклітинного раку легенів у дорослих.
- Лімфома Ходжкіна. Етопозид показаний до застосування в комбінації з іншими схваленими хіміотерапевтичними засобами для лікування лімфоми Ходжкіна у дорослих та дітей.
- Неходжкінська лімфома. Етопозид показаний до застосування в комбінації з іншими схваленими хіміотерапевтичними засобами для лікування неходжкінської лімфоми у дорослих та дітей.
- Гостра мієлоїдна лейкемія. Етопозид показаний до застосування в комбінації з іншими схваленими хіміотерапевтичними засобами для лікування гострої мієлоїдної лейкемії у дорослих та дітей.
- Гестаційна трофобластична неоплазія. Етопозид в комбінації з іншими схваленими хіміотерапевтичними засобами показаний для першої та другої лінії терапії гестаційної трофобластичної неоплазії високого ризику у дорослих.
- Рак яєчників. Етопозид показаний в комбінації з іншими схваленими хіміотерапевтичними засобами для лікування неепітеліального раку яєчників у дорослих.
- Етопозид показаний для лікування платинорезистентного/рефрактерного епітеліального раку яєчників у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до етопозиду або до інших компонентів лікарського засобу, одночасне застосування вакцини від жовтої лихоманки або інших живих вакцин протипоказано для пацієнтів із імуносупресією, годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливі заходи безпеки.

Слід дотримуватися процедур належного поводження та утилізації протиракових препаратів. При роботі з препаратом необхідно дотримуватися загальних правил безпеки при поводженні з потенційно токсичними речовинами. Як і з іншими потенційно токсичними сполуками, потрібно бути обережним під час роботи та приготування розчинів етопозиду.

Слід уникати будь-якого контакту з етопозидом. При випадковому потраплянні етопозиду на шкіру можуть спостерігатися шкірні реакції.

Медичному персоналу при роботі з препаратом необхідно користуватися захисним одягом (рукавичками, халатом), окулярами, маскою. При потраплянні препарату на шкіру або на слизові оболонки необхідно промити шкіру великою кількістю проточної води з милом, а слизову оболонку — водою. Не можна допускати до роботи з препаратом вагітних жінок. Усі етапи підготовки потрібно виконувати в умовах ламінарного повітряного потоку. Розчини етопозиду слід готувати в асептичних умовах.

Не обробляти в автоклаві.

Етопозид не можна використовувати нерозведеним.

Термін зберігання після розведення: 8 годин. Інфузія є фізично і хімічно стабільною до 120 годин при температурі 25 °С. Однак, виходячи з мікробіологічних особливостей, рекомендується готувати інфузію централізовано в фармацевтичному підрозділі лікарень і утилізувати її упродовж 8 годин.

Після проколювання гумової пробки концентрат етопозиду для інфузії залишається стабільним протягом 72 годин (3 дні) при 25 °С. Тому він підходить для багатократного використання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику етопозиду

При сумісному застосуванні етопозиду перорально і циклоспорину у високих дозах, коли його концентрація у сироватці крові перевищує 2000 нг/мл, спостерігається підвищення експозиції етопозиду (AUC) на 80 % і зниження його загального кліренсу на 38 % порівняно з монотерапією етопозидом.

Комбінована терапія з цисплатиною пов'язана зі зменшенням загального кліренсу етопозиду.

Застосування разом з фенітоїном пов'язане зі збільшенням загального кліренсу етопозиду та зменшенням його ефективності. Інші ензиміндукуючі протиепілептичні засоби також можуть бути пов'язані з підвищенням кліренсу етопозиду та зниженням ефективності.

Зв'язування етопозиду з білками плазми *in vitro* становить 97 %. Фенілбутазон, натрію саліцилат і ацетилсаліцилова кислота можуть заміщати етопозид при зв'язуванні з білками плазми крові.

Вплив етопозиду на фармакокінетику інших лікарських засобів

Одночасне застосування протиепілептичних лікарських засобів і етопозиду може призвести до зменшення контролю за нападами через фармакокінетичну взаємодію між препаратами.

Супутня терапія варфарином може спричинити збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Рекомендується ретельне відстеження протромбінового часу.

Фармакодинамічні взаємодії

Застосування вакцини для профілактики жовтої лихоманки пов'язане з підвищеним ризиком виникнення летальної системної вакцинальної хвороби. Застосування живих вакцин пацієнтам із імуносупресією протипоказане.

При застосуванні етопозиду у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами (зокрема метотрексатом і цисплатином) спостерігається адитивний або синергічний терапевтичний ефект.

Експериментально було встановлено наявність перехресної резистентності між антрациклінами та етопозидом.

Педіатрична популяція

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

Оскільки цей лікарський засіб містить етанол, можлива взаємодія з іншими лікарськими засобами. Тому, якщо інші лікарські засоби застосовуються одночасно, слід перевірити, чи є у них взаємодія з етанолом.

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять, наприклад, пропіленгліколь або етанол, може призвести до кумуляції етанолу та спричинити побічні ефекти, зокрема у маленьких дітей із низькою або незрілою метаболічною здатністю.

Особливості застосування.

Лікування препаратом Етопозид-Тева може здійснювати лише досвідчений лікар, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів.

У всіх випадках, коли застосування етопозиду обране для хіміотерапії, лікар має оцінити потребу та користь від препарату порівняно з ризиком побічних реакцій. Більшість таких реакцій оборотні, якщо їх виявити вчасно. Якщо виникають тяжкі реакції, треба зменшити дозу лікарського засобу або припинити його прийом, а також застосувати коригуючі заходи відповідно до клінічної оцінки лікаря. Повторне призначення лікарського засобу треба проводити обережно та з належною оцінкою подальшої потреби в його прийомі, а також з урахуванням можливого повторного виникнення токсичності.

Мієлосупресія

Дозообмежувальне пригнічення функції кісткового мозку є найпоширенішою формою токсичного впливу етопозиду. Були зареєстровані випадки мієлосупресії з летальним наслідком після введення етопозиду. Пацієнтів, які проходять терапію етопозидом, необхідно регулярно та

ретельно перевіряти на наявність мієлосупресії як під час, так і після терапії. На початку терапії етопозидом, а також перед кожним наступним введенням слід проводити аналіз складу периферичної крові: кількість тромбоцитів, гемоглобін, кількість лейкоцитів, лейкоцитарна формула. Якщо променева терапія або хіміотерапія передували лікуванню етопозидом, слід забезпечити достатній інтервал для відновлення кісткового мозку.

Етопозид не рекомендується застосовувати пацієнтами з кількістю нейтрофілів $< 1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) або з кількістю тромбоцитів $< 100000/\text{мм}^3$ ($100 \times 10^9/\text{л}$), якщо це зниження не зумовлене злоякісним утворенням.

Модифікація дозування після початкової дози має бути проведена, якщо кількість нейтрофілів є меншою за $500/\text{мм}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$) впродовж 5 та більше днів або зниження пов'язане з гарячкою або інфекцією, якщо кількість тромбоцитів є меншою $25000/\text{мм}^3$ ($25 \times 10^9/\text{л}$), якщо виникають інші ознаки токсичності 3 або 4 ступенів тяжкості, а також якщо нирковий кліренс менше за 50 мл/хв.

Може виникнути тяжка мієлосупресія з подальшим розвитком інфекцій або виникненням кровотеч. Бактеріальні інфекції необхідно лікувати до початку терапії етопозидом.

Вторинний лейкоз

Розвиток гострого лейкозу (з мієлодиспластичним синдромом або без) був зареєстрований у пацієнтів, які проходили хіміотерапію із застосуванням етопозиду. Кумулятивний ризик або фактори, що сприяють розвитку вторинної лейкемії, наразі невідомі. Роль обох схем лікування та накопичення етопозиду були зазначені, але не описані чітко.

У деяких випадках вторинної лейкемії у пацієнтів, що проходили терапію епіподофілотоксинами, спостерігалася аномалія хромосоми 11q23. Ця аномалія також спостерігалася у пацієнтів з вторинною лейкемією після хіміотерапії із застосуванням схем лікування, що не включали препаратів-епіподофілотоксинів, та із лейкемією, що розвивалася *de novo*. Іншим фактором, пов'язаним із вторинною лейкемією у пацієнтів, які проходили терапію епіподофілотоксинами, був короткий латентний період — медіанний час для розвитку лейкемії був приблизно 32 місяці.

Гіперчутливість

Лікарі мають враховувати можливе виникнення анафілактичних реакцій на етопозид, симптомами яких є озноб, гарячка, тахікардія, бронхоспазм, задишка та зниження тиску, які можуть призвести до летального наслідку. Лікування є симптоматичним. Необхідно одразу припинити інфузію лікарського засобу, ввести вазопресорні засоби, кортикостероїди, антигістамінні засоби або плазмозамінники на розсуд лікаря. Підвищений ризик виникнення реакцій гіперчутливості, пов'язаних з інфузією, спостерігався при застосуванні вбудованих в інфузійну систему фільтрів (in-line filters) під час введення етопозиду (за винятком лікарських засобів, що містять етопозиду фосфат). Не слід використовувати вбудовані в інфузійну систему фільтри (in-line filters).

Артеріальна гіпотензія

Етопозид вводити лише шляхом повільної внутрішньовенної інфузії впродовж 30–60 хвилин, оскільки гіпотензія є можливим побічним ефектом швидких внутрішньовенних ін'єкцій.

Реакції в місці інфузії

Під час застосування можуть виникати реакції в місці ін'єкції. З огляду на можливість екстравазації рекомендується уважно спостерігати за місцем введення щодо можливої інфільтрації під час застосування лікарського засобу.

Низький сироватковий альбумін

Низький рівень альбуміну в сироватці крові пов'язується з підвищеною експозицією етопозиду. Пацієнти з низьким рівнем сироваткового альбуміну мають підвищений ризик токсичності етопозиду.

Гостра ниркова недостатність

Повідомляли про випадки оборотної гострої ниркової недостатності, переважно у дітей, яким для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин застосовували високі дози етопозиду (2220 мг/м² або 60 мг/кг) у поєднанні із загальним опроміненням. Функцію нирок слід оцінювати до та після введення етопозиду до її повного відновлення.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з помірними (кліренс креатиніну від 15 до 50 мл/хв) або тяжкими (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) порушеннями функції нирок, які проходять гемодіаліз, етопозид слід застосовувати у нижчій дозі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Необхідно визначити гематологічні параметри та коригувати дозу в подальших циклах, виходячи з гематологічної токсичності та клінічного ефекту у пацієнтів з помірними і тяжкими порушеннями функції нирок.

Порушення функцій печінки

У пацієнтів з порушеннями функцій печінки слід регулярно контролювати її функції через ризик накопичення етопозиду.

Синдром лізису пухлини

Повідомляли про синдром лізису пухлини (іноді з летальним наслідком) після застосування етопозиду у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами. Для виявлення ранніх ознак синдрому лізису пухлини необхідний ретельний моніторинг, особливо пацієнтів з такими факторами ризику, як масивні чутливі до лікування пухлини і ниркова недостатність. Пацієнтам з ризиком цього ускладнення терапії можуть бути потрібні відповідні профілактичні заходи.

Мутагенний потенціал

Оскільки етопозид може чинити мутагенну дію, пацієнтам жіночої і чоловічої статі рекомендується застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування і протягом 6 місяців після закінчення терапії. Пацієнтам, які по закінченню терапії бажають мати дітей, рекомендується генетична консультація. Зважаючи на можливе зниження фертильності, пацієнтам-чоловікам рекомендується вдатися до кріоконсервації сперми до початку терапії етопозидом (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікарський засіб містить полісорбат 80. Повідомлялося, що у недоношених дітей застосування ін'єкційного вітаміну Е, що також містить полісорбат 80, спричинило такі небезпечні для життя явища, як синдром печінкової та ниркової недостатності, порушення функцій легенів, тромбоцитопенію та асцит.

Лікарський засіб містить 30 об. % етанолу. Кожна ампула 5 мл містить до 1,2 г спирту, кожна ампула 10 мл містить до 2,4 г спирту.

Вплив етанолу

Дорослі. Доза 120 мг/м² цього лікарського засобу, введена дорослій людині вагою 70 кг, спричинить вплив 37,2 мг/кг етанолу, що може призвести до підвищення концентрації алкоголю в крові приблизно на 6,2 мг/100 мл. Для порівняння: у дорослої людини, яка випиває келих вина або 500 мл пива, концентрація алкоголю в крові становитиме приблизно 50 мг/100 мл. Кількість етанолу в цьому лікарському засобі навряд чи матиме вплив на дорослих. Однак кількість етанолу в цьому препараті може змінити дію інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід врахувати при призначенні лікарського засобу вагітним, а також пацієнтам, які мають алкогольну залежність.

Педіатрична популяція. Доза 150 мг/м² цього лікарського засобу, призначена дитині вагою 17 кг, спричинить вплив 75,5 мг/кг етанолу, що може призвести до підвищення концентрації алкоголю в крові приблизно на 12,6 мг/100 мл. Алкоголь у цьому лікарському засобі може вплинути на дітей вагою ≤ 17 кг. У них можуть виникати відчуття сонливості та зміни в поведінці. Це також може вплинути на їхню здатність концентруватися та брати участь у фізичних навантаженнях. Необхідно враховувати у дітей з епілепсією або захворюваннями печінки.

Оскільки цей препарат зазвичай вводиться повільно протягом 30–60 хвилин, ефект етанолу може бути зменшений. Лікарський засіб шкідливий для пацієнтів, хворих на алкоголізм. Слід бути обережним при застосуванні вагітним, дітям, пацієнтам із захворюваннями печінки та хворим на епілепсію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків та жінок

Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати відповідні контрацептивні засоби для уникнення вагітності у період лікування етопозидом. Встановлено, що етопозид має тератогенний ефект у тварин.

Оскільки етопозид може чинити мутагенну дію, жінкам і чоловікам рекомендується застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування і протягом 6 місяців після закінчення терапії.

Якщо після завершення терапії етопозидом пацієнт бажає мати дітей, рекомендується провести генетичне консультування.

Вагітність

Недостатньо даних щодо застосування етопозиду вагітним. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Загалом відомо, що при застосуванні в період вагітності етопозид може чинити шкідливий вплив на плід. Етопозид не слід застосовувати у період вагітності окрім випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування етопозидом. Пацієнткам репродуктивного віку слід уникати настання вагітності та застосовувати ефективну контрацепцію у період лікування і протягом 6 місяців після закінчення терапії. Якщо цей засіб застосовують у період вагітності або вагітність настала під час його застосування, жінку слід

проінформувати про можливий ризик для плода.

Годування груддю

Етопозид екскретується у грудне молоко. Існує потенційна можливість виникнення серйозних побічних реакцій, спричинених етопозидом, у дітей на грудному годуванні. З огляду на це слід розглянути рішення про припинення застосування препарату або відмову від годування груддю, зважаючи на користь від грудного вигодовування для дитини і користь від терапії для жінки (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Зважаючи на можливе зниження фертильності, пацієнтам-чоловікам рекомендується вдатися до кріоконсервації їхньої сперми до початку терапії етопозидом.

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

Дослідження з вивчення здатності впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилися. Етопозид може спричинити побічні реакції, які впливають на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами, такі як втомлюваність, сонливість, нудота, блювання, кіркова сліпота, реакції гіперчутливості з гіпотонією. Пацієнтам з такими побічними реакціями слід радити уникати керування автотранспортом та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Етопозид слід застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря з досвідом застосування протипухлинних лікарських засобів. Препарат вводити лише шляхом повільної внутрішньовенної інфузії протягом 30–60 хвилин.

Потрібну дозу концентрату етопозиду слід розвести у 5 % розчині глюкози або 0,9 % розчині натрію хлориду до кінцевої концентрації етопозиду 0,2 мг/мл.

Дорослі

Рекомендована доза етопозиду для дорослих становить 50–100 мг/м²/добу у день 1–5 або 100–120 мг/м² у день 1, 3 і 5 кожні 3–4 тижні в комбінації з іншими лікарськими засобами, показаними для застосування при захворюванні, яке лікують.

Дозування препарату етопозид слід змінювати з урахуванням мієлосупресивних ефектів інших препаратів у комбінації або результатів попередньої променевої терапії чи хіміотерапії, що може зменшувати резерв кісткового мозку.

Перегляд дозування після початкової дози має бути проведений, якщо кількість нейтрофілів менша 500/мм³ ($0,5 \times 10^9$ /л) впродовж 5 та більше днів. Крім того, дозу слід скоригувати, якщо виникає гарячка чи інфекція, або якщо кількість тромбоцитів менша 25000/мм³ (25×10^9 /л), що не спричинено захворюванням, або виникають інші ознаки токсичності 3 чи 4 ступеня тяжкості, а також якщо нирковий кліренс менше 50 мл/хв. У разі зниження кліренсу

креатиніну до 15–50 мл/хв рекомендовано зниження дози на 25 %.

Пацієнти літнього віку (> 65 років): коригування дози не вимагається, крім заснованого на функції нирок.

Діти

Лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, гострий мієлоїдний лейкоз

Етопозид застосовували пацієнтам дитячого віку в діапазоні доз 75–150 мг/м²/добу протягом 2–5 днів у комбінації з іншими антинеопластичними лікарськими засобами. Відповідну схему лікування слід обирати на основі чинних стандартних протоколів лікування.

Рак яєчників, дрібноклітинний рак легенів, гестаційна трофобластична неоплазія, рак яєчок

Безпека та ефективність етопозиду для дітей (віком до 18 років) не доведена. Наявні на сьогодні дані наведено в розділі «Фармакокінетика». Але дати рекомендації стосовно дозування неможливо.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Корекція доз етопозиду залежно від кліренсу креатиніну здійснюється відповідно до наведених нижче рекомендацій.

Кліренс креатиніну	Відсоток стандартної дози лікарського засобу Етопозид-Тева
> 50 мл/хв	100 %
15–50 мл/хв	75 %

Пацієнтам із кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв, які перебувають на діалізі, ймовірно, буде потрібне подальше зниження дози, оскільки у цих пацієнтів кліренс етопозиду ще більше знижується (див. розділ «Особливості застосування»). Подальше дозування при помірній та тяжкій нирковій недостатності має ґрунтуватися на переносимості пацієнта та клінічному ефекті. Оскільки етопозид та його метаболіти не піддаються діалізу, його можна вводити до та після гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Етопозид застосовується дітям при лікуванні лімфоми Ходжкіна, неходжкінській лімфомі та гострому мієлоїдному лейкозі. Безпека та ефективність застосування етопозиду у дітей (віком до 18 років) при раку яєчників, дрібноклітинному раку легенів, гестаційній трофобластичній неоплазії, раку яєчок не доведена.

Передозування.

Внутрішньовенне введення етопозиду в загальній дозі 2,4–3,5 г/м² поверхні тіла протягом трьох днів спричинило тяжкий мукозит і пригнічення функції кісткового мозку. Повідомлялося про тяжкі гепатотоксичні ефекти і розвиток метаболічного ацидозу у пацієнтів, які отримували етопозид у дозах, вищих за рекомендовані. Подібну токсичність можна очікувати при пероральному застосуванні. Специфічний антидот етопозиду невідомий. У разі передозування призначають симптоматичне і підтримувальне лікування, а пацієнти повинні перебувати під

ретельним наглядом. Етопозид та його метаболіти не піддаються діалізу.

Побічні реакції.

Дозообмежувальна мієлосупресія — найбільш значимий токсичний ефект, пов'язаний із терапією етопозидом. У клінічних дослідженнях застосування етопозиду як монотерапії у загальній дозі ≥ 450 мг/м² найпоширенішими побічними реакціями будь-якого ступеня тяжкості були лейкопенія (91 %), нейтропенія (88 %), анемія (72 %), тромбоцитопенія (23 %), астенія (39 %), нудота та/або блювання (37 %), алопеція (33 %) і озноб та/або гарячка (24 %).

Нижченаведені побічні реакції були зареєстровані під час клінічних досліджень етопозиду та у постмаркетинговий період. Ці побічні реакції представлені за системами органів і частотою, що визначається за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кісти та поліпи): часто — гострий лейкоз.

Інфекції та інвазії: часто — інфекції (зокрема опортуністичні інфекції, такі як пневмонія *Pneumocystis jirovecii*).

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часто — мієлосупресія (у т. ч. з летальним наслідком), лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, нейтропенія.

З боку серцево-судинної системи: часто — інфаркт міокарда, аритмія, гіпертензія, транзиторна систолічна гіпотензія (при дуже швидкому введенні препарату); нечасто — кровотеча.

З боку імунної системи: часто — анафілактичні реакції (у т. ч. з летальним наслідком); невідомо — бронхоспазм, ангіоневротичний набряк.

З боку нервової системи: часто — запаморочення; нечасто — периферична нейропатія; рідко — транзиторна кіркова сліпота, нейротоксичність (у т. ч. сонливість, підвищена втомлюваність), судоми (іноді пов'язані з алергічними реакціями), неврит зорового нерва.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: рідко — інтерстиціальний пневмоніт, легеневий фіброз; невідомо — бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто — біль у ділянці живота, анорексія, запор, нудота, блювання; часто — діарея, мукозит (у т. ч. стоматит та езофагіт); рідко — дисфагія, дисгевзія.

З боку гепатобіліарної системи: дуже часто — гепатотоксичність, підвищення рівня аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, аспартатамінотрансферази, білірубіну.

Метаболічні та аліментарні розлади: невідомо — синдром лізису пухлини.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже часто — алопеція, зміни пігментації шкіри; часто — свербіж, висипання, кропив'янка; рідко — повернення симптомів променевого дерматиту, синдром Стівенса - Джонсона, долонно-підшовний синдром, токсичний епідермальний некроліз.

З боку нирок та сечовидільної системи: невідомо — гостра ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: невідомо — зниження фертильності.

Загальні розлади та місцеві реакції: дуже часто — астенія, нездужання; часто — екстравазація (постмаркетингові ускладнення, про які повідомлялося при екстравазації включали реакції з боку м'яких тканин, набряк, біль, целюліт, некроз, включаючи некроз шкіри), флебіт; рідко — пірексія.

Опис окремих побічних реакцій

Далі викладена інформація щодо побічних явищ, середня частота яких (у відсотках) розрахована на основі даних досліджень, де використовувалася монотерапія етопозидом.

Гематологічна токсичність.

Повідомлялося про мієлосупресію з летальним наслідком після введення етопозиду. Мієлосупресія часто мала дозообмежувальний характер. Зазвичай відновлення кісткового мозку відбувалося на 20-й день, і не спостерігалася кумулятивна токсичність. Найнижчий рівень гранулоцитів та тромбоцитів зазвичай спостерігався через 10–14 днів після прийому лікарського засобу, залежно від способу введення та схеми лікування. Найнижчий рівень досягається швидше за внутрішньовенного введення, порівняно з пероральним. Лейкопенія і тяжка лейкопенія (менше $1000/\text{мм}^3$) спостерігалася у 91 % і 17 % пацієнтів відповідно. Тромбоцитопенія і тяжка тромбоцитопенія (менше $50000/\text{мм}^3$) спостерігалася у 23 % і 9 % пацієнтів відповідно.

Серед пацієнтів з нейтропенією, які отримували терапію етопозидом, також часто виникали гарячка та інфекційні захворювання. Повідомлялося також про кровотечі.

Шлунково-кишкова токсичність.

Нудота та блювання були найбільш поширеними проявами шлунково-кишкової токсичності етопозиду. Зазвичай ці симптоми коригувалися антиеметичними препаратами.

Алопеція.

Оборотна алопеція, що часто призводила до повного полисіння, спостерігалася у 44 % пацієнтів, що проходили терапію етопозидом.

Артеріальна гіпотензія.

Повідомлялося про транзиторну гіпотензію, що виникала після швидкого внутрішньовенного введення етопозиду і не була пов'язана зі змінами на електрокардіограмі або кардіологічною токсичністю. Гіпотензія часто реагує на припинення інфузії етопозиду та/або застосування іншої підтримувальної терапії, якщо в цьому є необхідність. При продовженні інфузії рекомендується уповільнити введення. Не було зареєстровано випадків відтермінованої гіпотензії.

Артеріальна гіпертензія.

При терапії етопозидом повідомлялося про виникнення гіпертензії. Якщо виникає клінічно значуща гіпертензія, необхідно розпочати відповідну підтримувальну терапію.

Алергічні реакції.

Також повідомлялося про реакції анафілактичного типу під час або одразу після внутрішньовенного введення етопозиду. Наразі не визначено роль, яку відіграє концентрація або швидкість інфузії у розвитку реакції анафілактичного типу. Зазвичай тиск нормалізується впродовж кількох годин після закінчення інфузії. Реакції анафілактичного типу можуть виникати після першої дози лікарського засобу. У 3 % випадків (7 із 245 пацієнтів, які отримували етопозид у 7 клінічних дослідженнях) спостерігалися анафілактичні реакції, що проявлялися ознобом, тахікардією, бронхоспазмом, задишкою, підвищеним потовиділенням, пірексією, свербіжем, артеріальною гіпертензією або гіпотензією, синкопе, нудотою та блюванням. Припливи спостерігалися у 2 % пацієнтів, шкірні висипання — у 3 % пацієнтів. Ці реакції зазвичай зникали після припинення інфузії та введення пресорних препаратів, кортикостероїдів, антигістамінних засобів або плазмозамінних засобів у разі необхідності.

Також повідомлялося про випадки гострої реакції із бронхоспазмом, що призвели до летального наслідку. Також були повідомлення про апное зі спонтанним відновленням дихання після припинення інфузії.

Метаболічні ускладнення.

Повідомлялося про синдром лізису пухлини (іноді летальний) після застосування етопозиду в поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами (див. розділ «Особливості застосування»).

Гостра ниркова недостатність.

Повідомлялося про випадки оборотної гострої ниркової недостатності у постмаркетинговий період.

Педіатрична популяція.

Очікується, що профіль безпеки для дітей і дорослих буде подібним.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

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 з 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.

Упаковка. По 5 або по 10 мл у флаконі, вкритому захисним покриттям TevaGuard; по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармахемі Б.В.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Свенсвег 5, 2031 GA Харлем, Нідерланди.