

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 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 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.

Препарат 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.

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, виражена мієлосупресія, тяжкі порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 15 мл/хв), гострі інфекції, застосування вакцини від жовтої лихоманки або інших живих вакцин у період лікування препаратом для пацієнтів із імуносупресією; годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливі заходи безпеки.

При роботі з препаратом необхідно дотримуватися загальних правил безпеки при поводженні з потенційно токсичними речовинами.

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 в очі або на слизові оболонки необхідно промити їх великою кількістю проточної води з милом або 0,9 % розчином натрію хлориду. Не можна допускати до роботи з препаратом вагітних жінок.

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 багаторатного використання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Етопозид може посилювати цитотоксичну і мієлосупресивну дію інших препаратів.

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. Дозу етопозиду при паралельному застосуванні інфузій циклоспорину у високих дозах необхідно зменшити.

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.

Оскільки етопозид фосфат перетворюється *in vivo* на етопозид шляхом фосфорилування, слід бути обережними при введенні етопозиду фосфату з препаратами, які, як відомо, інгібують активність фосфатази, оскільки така комбінація може зменшити ефективність етопозиду фосфату.

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.

При одночасному застосуванні з пероральними антикоагулянтами дія останніх може посилюватися. Супутня терапія варфарином може спричинити збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС). Рекомендується ретельне відстеження протромбінового часу.

Фармакодинамічні взаємодії

Вакцинація проти жовтої лихоманки пацієнтів з ослабленим імунітетом після хіміотерапії може

спричинити розвиток летальної системної інфекції. 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.

Повідомлялося про окремі 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.

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!

У всіх випадках, коли застосування етопозиду обране для хіміотерапії, лікар має оцінити потребу та користь від препарату порівняно з ризиком небажаних реакцій. Більшість таких реакцій піддаються корекції, 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.

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

Мієлосупресія

Дозозалежне пригнічення функції кісткового мозку є найпоширенішою формою токсичного впливу етопозиду. У пацієнтів, які лікуються етопозидом, необхідно ретельно контролювати пригнічення функції кісткового мозку під час і після лікування. Були зареєстровані випадки розвитку 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 пригнічення функції кісткового мозку розвивається внаслідок променевої терапії або хіміотерапії, необхідно зробити перерву 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 швидкість ниркового кліренсу є меншою 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 гострої лейкемії (з мієлодиспластичним синдромом або без) був зареєстрований у пацієнтів, які проходили хіміотерапію із застосуванням етопозидвмісних препаратів.

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.

Артеріальна гіпотензія

Етопозид вводити шляхом повільної внутрішньовенної інфузії впродовж 30-60 хвилин, швидке внутрішньовенне введення може спричинити артеріальну гіпотензію. Тривалість інфузії етопозиду залежить від індивідуальної реакції пацієнта і може подовжуватись у разі необхідності. Вираженість зниження артеріального тиску зменшується при подовженні тривалості інфузії.

Реакції в місці інфузії

Під час застосування можуть виникати реакції в місці ін'єкції. Під час внутрішньовенного введення слід бути обережними, щоб уникнути екстравазації. 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. Рекомендується уважно спостерігати за місцем введення щодо можливої інфільтрації під час застосування лікарського

засобу. Наразі невідоме специфічне лікування реакцій екстравазації.

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 функції 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 можливий вплив на фертильність, 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 24 об. % етанолу. Кожна ампула 5 мл містить до 1,2 г спирту, кожна

ампула 10 мл містить до 2,4 г спирту. Це може бути шкідливим для пацієнтів із захворюваннями печінки, алкоголізмом, епілепсією, мозковою травмою або захворюванням мозку. Спирт може також змінювати або посилювати ефекти інших лікарських засобів.

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 можливий вплив на фертильність, пацієнтам-чоловікам рекомендується вдатися до криоконсервації 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.

Препарат вводити 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 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 (100 мг етопозиду на 500 мл). Всього проводити 3-4 курси лікування.

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

Дозування препарату етопозид має модифікуватися відповідно до мієлосупресивних ефектів інших препаратів у комбінації, або результатів попередньої променевої терапії або хіміотерапії, що може зменшувати резерв кісткового мозку.

Розпочинати новий курс терапії препаратом етопозид можна лише у разі, якщо кількість нейтрофілів не менше 1500/мм³ ($1,5 \times 10^9$ /л), а кількість тромбоцитів не менше 100000/мм³ (100×10^9 /л), окрім випадків зниження показників, спричинених новоутвореннями.

Модифікація дозування після початкової дози має бути проведена, якщо кількість нейтрофілів є меншою за 500/мм³ ($0,5 \times 10^9$ /л) впродовж 5 та більше днів, або зниження є пов'язаним із гарячкою або інфекцією, якщо кількість тромбоцитів є менше 25000/мм³ (25×10^9 /л), якщо виникають інші ознаки токсичності ступенів тяжкості 3 або 4, а також якщо швидкість ниркового кліренсу є менше 50 мл/хв.

Пацієнти літнього віку: коригування дози не вимагається, крім заснованої на функції нирок.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

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

Кліренс креатиніну	Відсоток стандартної дози Етопозиду-Тева
> 50 мл/хв	100 %
15-50 мл/хв	75 %

Подальше дозування має базуватися на переносимості пацієнтом та клінічному ефекті. Наразі немає даних щодо оптимального дозування у групі пацієнтів із рівнем кліренсу креатиніну <15 мл/хв, тому рекомендоване подальше зниження дози у цій групі.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Повідомлялося, що гематологічна токсичність спричинена етопозидом була більш серйозною у пацієнтів із підвищеними концентраціями білірубіну в сироватці крові. Також відомо, що загальний плазмовий кліренс та елімінація етопозиду можуть бути зниженими у пацієнтів із погіршеною печінковою функцією. Тому таким пацієнтам етопозид слід застосовувати з обережністю та брати до уваги можливу необхідність зменшення дози.

Діти. Препарат не застосовувати дітям.

Передозування.

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

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. Специфічний антидот етопозиду невідомий. У разі передозування призначають симптоматичне і підтримуюче лікування, включаючи переливання еритроцитарної та/або тромбоцитарної маси та антибіотикотерапію. У разі гіперчутливості до препарату слід призначати антигістамінні препарати та внутрішньовенне введення кортикостероїдів.

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 %).

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кісти та поліпи): вторинний гострий лейкоз (з передлейкозною фазою або без неї) у пацієнтів, які лікувалися етопозидом у поєднанні з іншими антинеопластичними препаратами.

Інфекції та інвазії: сепсис, інфекція.

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

З боку серцево-судинної системи: інфаркт міокарда, аритмія, біль у ділянці серця, транзиторна систолічна гіпотензія (при дуже швидкому введенні препарату), артеріальна гіпертензія, припливи (артеріальний тиск зазвичай нормалізується протягом кількох годин після завершення введення препарату), кровотеча.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції (у т. ч. з летальним наслідком) з такими

проявами як озноб, припливи, тахікардія, задишка, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк.

З боку нервової системи: периферична нейропатія, біль у попереку, судоми (іноді пов'язані із алергічними реакціями), сплутаність свідомості, гіперкінезія, акінезія, запаморочення, нейротоксичність (у т. ч. сонливість, підвищена втомлюваність), транзиторна кіркова сліпота.

З боку органів зору: неврит зорового нерва, слъзотеча.

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, ціаноз, інтерстиціальний пневмоніт, легеневий фіброз, нежить, пневмонія.

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

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

Метаболічні та аліментарні розлади: гіперурикемія, метаболічний ацидоз, синдром лізису пухлини.

З боку шкіри та підшкірних тканин: оборотна алопеція (інколи повне випадання волосся), набряк обличчя і язика, посилене потовиділення, висипання, кропив'янка, зміни пігментації шкіри, свербіж, повернення симптомів променевого дерматиту, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона, долонно-підшовний синдром.

З боку нирок та сечовидільної системи: оскільки у нирках досягаються високі концентрації етопозиду, він може порушувати функцію нирок унаслідок кумуляції, підвищення рівня сечовини та креатиніну, гостра ниркова недостатність.

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

Загальні розлади та місцеві реакції: астенія, нездужання, екстравазація (в т. ч. реакції з боку м'яких тканин: набряк, біль, целюліт, некроз, включаючи некроз шкіри), флебіт, 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 дозозалежний 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/мм³) спостерігалася у 91 % і 17 % пацієнтів відповідно. Тромбоцитопенія і тяжка тромбоцитопенія (менше 50000/мм³) спостерігалася у 23 % і 9 % пацієнтів відповідно.

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

Шлунково-кишкова токсичність.

Нудота та блювання були найбільш поширеними проявами шлунково-кишкової токсичності препарату етопозид. Зазвичай ці симптоми коригувалися антиеметичними препаратами. Також спостерігалась діарея.

Алопеція.

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

Артеріальна гіпотензія.

Повідомлялося про нестійку артеріальну гіпотензію, що виникала після швидкого внутрішньовенного введення етопозиду, яка 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 гіпотензії, що були відкладені у часі.

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. Для виявлення ранніх ознак синдрому лізису пухлини необхідний ретельний моніторинг, особливо у 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.

Гостра ниркова недостатність.

Повідомлялося про випадки оборотної гострої ниркової недостатності у постмаркетинговий період.

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.