

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЕТОПОЗИД «ЕБЕВЕ»
(ETOPOSID «EBEWE»)**

Склад:

діюча речовина: етопозид;

1 мл розчину містить етопозиду 20 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, спирт бензиловий, макрогол 300, полісорбат 80, етанол 96 %.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий світло-жовтий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження. Похідні подофілотоксину. Код АТХ L01C B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Етопозид є напівсинтетичним похідним подофілотоксину. Він чинить виражену цитотоксичну дію, яка значною мірою залежить від доз і схеми лікування. Етопозид впливає на функцію топоізомерази II (ферменту, що розрізає ДНК) і інгібує синтез ДНК у термінальній фазі. В результаті утворюються одониткові і двониткові розриви у ДНК. Цитотоксична дія залежить від концентрації і тривалості експозиції етопозиду. Препарат блокує мітоз, спричиняючи загибель клітин у S-фазі і ранній G₂-фазі клітинного циклу. На відміну від інших відомих подофілотоксинів, він не спричиняє накопичення клітин на стадії метафази. Етопозиду фосфат метаболізується *in vivo* у етопозид шляхом дефосфорилування. Механізм дії етопозиду фосфату вважається таким же, як і у етопозиду.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після проведення внутрішньовенної інфузії значення C_{max} і AUC демонстрували виражену інтра- та інтерсуб'єктну варіабельність.

Розподіл. Середній об'єм розподілу в рівноважному стані становить 18–29 літрів. Етопозид незначною мірою проникає у спинномозкову рідину. В умовах *in vitro* етопозид має високий ступінь зв'язування з білками плазми людини (97 %).

У хворих на рак вільний етопозид значною мірою корелює з білірубіном.

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 присутній 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. Фармакокінетика етопозиду при внутрішньовенному введенні відповідає біекспоненційній двокамерній моделі. Період напіврозподілу в першій фазі становить приблизно 1,5 години, а період напіввиведення в термінальній фазі – від 4 до 11 годин. Етопозид відносно погано проникає у цереброспінальну рідину. Приблизно 45 % дози виводиться із сечею, дві третини від цієї кількості екскретується протягом 72 годин у вигляді незміненої вихідної сполуки.

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, підвищений показник AUC і підвищений об'єм розподілу в рівноважному стані (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Пацієнти похилого віку. Незважаючи на те, що невеликі відмінності у фармакокінетичних параметрах спостерігалися між пацієнтами віком ≤ 65 років і пацієнтами віком > 65 років, ці відмінності не вважаються клінічно значущими.

Діти й підлітки. У дітей близько 55 % дози етопозиду у незміненому вигляді виводиться з сечею протягом 24 годин. Середній показник ниркового кліренсу етопозиду становить 7–10 мл/хв/м² або близько 35 % загального кліренсу в діапазоні доз 80–600 мг/м². Тому етопозид виводиться за допомогою ниркових і нениркових процесів, тобто шляхом метаболізації 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 та нирковим кліренсом етопозиду.

Стать. Незважаючи на те, що незначні відмінності у фармакокінетичних параметрах спостерігаються залежно від статі, такі відмінності не вважаються клінічно значущими.

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.
- Хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз). 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 гострого мієлоїдного лейкозу у дорослих та дітей.
- Злоякісна гестаційна трофобластична хвороба. Етопозид в комбінації з іншими схваленими хіміотерапевтичними засобами показаний для терапії першої та другої лінії гестаційної трофобластичної неоплазії у дорослих.
- Рак яєчників. Етопозид показаний в комбінації з іншими схваленими хіміотерапевтичними засобами для лікування раку яєчників неепітеліальної природи у дорослих.
- Платинорезистентний епітеліальний рак яєчників. Етопозид показаний для лікування платинорезистентного епітеліального раку яєчників у дорослих.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до етопозиду або до інших компонентів лікарського засобу.
- Вагітність, період годування груддю.
- Застосування вакцини від жовтої лихоманки або інших живих вакцин у період лікування препаратом для пацієнтів із імуносупресією.

Особливі заходи безпеки.

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

Готувати розчини для інфузій слід у ізолюваному 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 заходів для запобігання попаданню розчинів етопозиду на шкіру і слизові оболонки. Якщо препарат все ж потрапив на шкіру або слизові оболонки, уражену ділянку негайно промивають великою кількістю води з милом.

Вагітному медичному 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Етопозид може потенціювати цитотоксичну і мієлосупресивну дію інших препаратів (зокрема циклоспорину). При супутній терапії високими дозами циклоспорину, 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.

Супутня променева терапія або хіміотерапія препаратами з мієлосупресивною дією може посилювати пригнічення функції кісткового мозку, спричинене етопозидом.

Фенілбутазон, натрію саліцилат і саліцилова кислота можуть зменшувати зв'язування етопозиду з білками плазми крові.

Експериментально було встановлено наявність перехресної резистентності між антрациклінами і етопозидом.

Інформація щодо застосування етопозиду у поєднанні з препаратами, які інгібують активність фосфатази (наприклад, з левамізолу гідрохлоридом), відсутня.

Комбінована терапія з цисплатиною пов'язана зі зменшенням загального кліренсу етопозиду. Застосування разом з фенітоїном, навпаки, пов'язане зі збільшенням загального кліренсу етопозиду та зменшенням його ефективності. Застосування інших протиепілептичних препаратів, що індукують ферменти, може бути пов'язане з підвищеним кліренсом та зниженою ефективністю етопозиду.

Етопозид може потенціювати дію пероральних антикоагулянтів.

Супутня терапія варфарином може викликати збільшення міжнародного

нормалізованого співвідношення (МНС). Рекомендується ретельне відстеження протромбінового часу.

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

Однотимчасне застосування етопозиду з протиепілептичними лікарськими засобами може призводити до зниження контролю за нападами через фармакокінетичну взаємодію препаратів.

Застосування вакцини для профілактики жовтої лихоманки пов'язане з підвищеним ризиком виникнення летальної системної вакцинальної хвороби. Живі вакцини протипоказані пацієнтам зі зниженим імунітетом.

Потенційно сприятливі взаємодії.

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

Повідомлялося про окремі випадки гострого лейкозу з передлейкозною фазою або без неї у пацієнтів, які лікувалися етопозидом у комбінації з іншими протипухлинними засобами, такими як блеоміцин, цисплатин, іфосфамід, метотрексат.

Особливості застосування.

Концентрат для розчину для інфузій Етопозид «Ебеве» не можна вводити нерозведеним. Етопозид не можна вводити внутрішньоартеріально або внутрішньопорожнинно (у плевральну, черевну або інші порожнини).

Можна вводити лише прозорі розчини для інфузій, які практично не містять механічних включень. Якщо помічено зміну кольору або наявність часточок, то готовий до використання розчин слід викинути.

Лікування етопозидом здійснюють під наглядом лікаря-онколога.

У всіх випадках, коли застосування етопозиду обране для хіміотерапії, лікар має оцінити потребу та користь від препарату порівняно із ризиком небажаних реакцій. Більшість таких реакцій піддаються корекції, якщо їх виявити вчасно. Якщо виникають тяжкі реакції, потрібно зменшити дозу препарату або припинити його застосування, а також вжити коригуючих заходів відповідно до клінічної оцінки лікаря. Повторне призначення препарату слід проводити обережно та з належною оцінкою подальшої потреби в терапії етопозидом, а також з урахуванням можливого повторного виникнення токсичності.

Якщо до терапії етопозидом проводили променеву та/або хіміотерапію, лікування етопозидом не можна розпочинати до відновлення нормальної функції кісткового мозку.

Під час застосування можуть виникати реакції в місці ін'єкції. Коли етопозид застосовують внутрішньовенно, слід бути обережними, щоб уникнути екстравазації. Рекомендується уважно

спостерігати за місцем введення щодо можливої інфільтрації під час застосування препарату. Наразі невідоме специфічне лікування реакцій екстравазації.

Етопозид не рекомендується застосовувати пацієнтам з кількістю нейтрофілів $< 1\,500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) або з кількістю тромбоцитів $< 100\,000/\text{мм}^3$ ($100 \times 10^9/\text{л}$), 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 лихоманкою або інфекцією, якщо кількість тромбоцитів є меншою за $25\,000/\text{мм}^3$ ($25 \times 10^9/\text{л}$), якщо виникають інші ознаки токсичності ступенів тяжкості 3 або 4, а також якщо швидкість ниркового кліренсу є меншою за 50 мл/хв.

Розвиток гострої лейкемії, що може супроводжуватися мієлодиспластичним синдромом, був зареєстрований у пацієнтів, що проходили хіміотерапію із застосуванням препаратів, що містять етопозид.

Може виникнути тяжка мієлосупресія з подальшим розвитком інфекцій або виникненням кровотеч. Були зареєстровані випадки розвитку мієлосупресії із 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 та перед введенням кожної наступної дози етопозиду слід визначати такі гематологічні параметри: число тромбоцитів, гемоглобін, число лейкоцитів та лейкоцитарну формулу.

Необхідно контролювати кількість формених елементів у периферичній крові і проводити функціональні печінкові тести. При зниженні кількості лейкоцитів до рівня менше $2\,000/\text{мм}^3$, а тромбоцитів – менше $50\,000/\text{мм}^3$ ($50 \times 10^9/\text{л}$) лікування необхідно призупиняти до нормалізації гематологічних показників (кількості лейкоцитів $> 4\,000/\text{мм}^3$ ($4 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитів – $> 100\,000/\text{мм}^3$ ($100 \times 10^9/\text{л}$)). Час, необхідний для відновлення функції кісткового мозку, залежить від того, застосовують етопозид як монотерапію чи у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними засобами. Зазвичай гематологічні показники нормалізуються протягом 21 дня.

У поодиноких випадках у пацієнтів, які лікувалися етопозидом у поєднанні з іншими антинеопластичними препаратами, може розвинутися гострий лейкоз (з передлейкозною фазою або без неї). Ризик розвитку вторинного гострого нелімфобластного лейкозу зростає при кумулятивній дозі етопозиду $> 2\,000\text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла.

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 із вторинною лейкемією після хіміотерапії із застосуванням схем лікування, що не включали епіподофілотоксинів, та із лейкемією, що розвивалася *de novo*. Іншим фактором, пов'язаним із вторинною лейкемією у пацієнтів, що проходили терапію епіподофілотоксинами, був короткий латентний період: медіанний час для розвитку лейкемії був приблизно 32 міс.

Бактеріальні інфекції необхідно вилікувати до початку терапії етопозидом.

Лікарі мають враховувати можливе виникнення анафілактичних реакцій на етопозид, симптомами яких є озноб, лихоманка, тахікардія, зупинка дихання та зниження тиску, які можуть призвести до летального результату. Лікування є симптоматичним. Необхідно відразу припинити інфузію препарату, ввести вазопресорні препарати, кортикостероїди, антигістаміни або плазмозамінники, за вибором лікаря.

При застосуванні для введення етопозиду інфузійної системи із вбудованими фільтрами спостерігався підвищений ризик виникнення реакцій гіперчутливості, пов'язаних з інфузією. Не слід використовувати інфузійну систему із вбудованими фільтрами.

Вводити етопозид слід лише шляхом повільних внутрішньовенних інфузій (зазвичай протягом 30–60 хв), оскільки гіпотензія є можливим побічним ефектом швидких внутрішньовенних ін'єкцій.

У деяких пацієнтів відзначаються нудота і блювання. Застосування антиеметиків дає змогу знизити інтенсивність цих побічних реакцій.

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

Пацієнти з низьким рівнем сироваткового альбуміну можуть мати підвищений ризик виникнення токсичності, пов'язаної із прийомом етопозиду. Пацієнти із печінковою та нирковою недостатністю мають регулярно проводити діагностику функцій вказаних органів через ризик накопичення етопозиду.

Знижена функція нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок середнього (кліренс креатиніну 15–50 мл/хв) або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 15 мл/хв), яким проводиться гемодіаліз, етопозид слід застосовувати у зниженій дозі. Необхідно вимірювати гематологічні параметри і розглядати можливість коригування доз у наступних циклах з огляду на гематологічну токсичність та клінічний ефект у пацієнтів з порушенням функції нирок середнього і тяжкого ступеня.

Знижена функція печінки

У пацієнтів зі зниженою функцією печінки слід регулярно перевіряти функцію печінки через наявність ризику накопичення.

Синдром лізису пухлини

Про синдром лізису пухлини (іноді зі смертельним результатом) повідомлялося після застосування етопозиду разом з іншими хіміотерапевтичними засобами. Для раннього розпізнання ознак синдрому лізису пухлини необхідно здійснювати ретельний

контроль за станом пацієнтів, зокрема пацієнтів з такими факторами ризику, як об'ємні чутливі до лікування пухлини і ниркова недостатність. Для пацієнтів з ризиком виникнення цих ускладнень лікування слід розглядати можливість вжиття відповідних додаткових профілактичних заходів.

1 мл препарату Етопозид «Ебеве» містить 260,6 мг етанолу. При дозі 120 мг/м² пацієнт з площею поверхні тіла 1,6 м² отримує 2,5 г етанолу. Це слід враховувати при призначенні препарату пацієнтам з алкогольною залежністю в анамнезі або тим, хто приймає дисульфірам. Також цей факт слід брати до уваги при лікуванні вагітних і жінок, що годують груддю, дітей, груп особливого ризику, таких як пацієнти із захворюванням печінки або епілепсією.

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

Оскільки до складу препарату входить бензиловий спирт, його не слід призначати дітям віком до 6 місяців через ризик розвитку метаболічного ацидозу. Також бензиловий спирт може спричинити токсичні та алергічні реакції у дітей віком до 3 років.

Мінімальна кількість бензинового спирту, при якій настає токсична дія, невідома.

Через ризик накопичення і токсичної дії («метаболічний ацидоз») великі кількості слід застосовувати лише з обережністю і тільки у тих випадках, коли це абсолютно необхідно, особливо особам зі зниженою функцією печінки і нирок.

У вагітних і матерів-годувальниць великі кількості бензинового спирту можуть накопичуватися в організмі і спричиняти виникнення побічних ефектів («метаболічний ацидоз»).

Етопозид є мутагенним і канцерогенним. Це слід враховувати при тривалій терапії.

Оскільки етопозид може чинити генотоксичну дію, чоловікам слід використовувати надійні засоби контрацепції під час лікування і протягом 6 місяців після закінчення терапії етопозидом.

Зважаючи на можливість розвитку необоротного безпліддя, пацієнтам-чоловікам рекомендується вдатися до кріоконсервації сперми до початку терапії етопозидом.

Препарат Етопозид «Ебеве» є фізично і хімічно стабільним протягом 24 годин після першого відкриття упаковки у разі зберігання при кімнатній температурі. З мікробіологічної точки зору препарат слід застосовувати одразу ж після відбору з флакона. Якщо препарат не використали негайно, за тривалістю і умовами його зберігання має стежити медичний персонал.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність Є підстави вважати, що при застосуванні у період вагітності етопозид може спричинити серйозні вади розвитку плода, тому препарат не слід призначати у період вагітності, окрім як за життєвими показаннями. Пацієнткам репродуктивного віку слід застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування.

Якщо вагітність встановлена, слід ретельно оцінити доцільність продовження терапії з урахуванням потенційної користі для жінки і можливого ризику для плода.

Період годування груддю Дотепер невідомо, чи екскретується етопозид у грудне молоко, тому не можна виключити розвиток небажаних ефектів у дітей, яких годують груддю. Слід прийняти рішення про припинення годування груддю або відміну лікарського засобу. Застосування етопозиду протипоказано у період годування груддю.

Фертильність Враховуючи мутагенний потенціал етопозиду, жінкам і чоловікам рекомендується застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування і протягом 6 місяців після закінчення терапії. Якщо після завершення терапії етопозидом пацієнтка бажає мати дітей, рекомендується генетична консультація. Зважаючи на можливий вплив етопозиду на фертильність, пацієнтам-чоловікам рекомендується вдатися до кріоконсервації сперми до початку терапії етопозидом.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Для внутрішньовенного застосування після розведення.

Етопозид не слід розводити буферними розчинами з рН > 8, оскільки в цьому діапазоні він випадає в осад.

Безпосередньо перед застосуванням необхідну кількість препарату розводять 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду до концентрації етопозиду щонайменше 0,1 мг/мл (зазвичай не більше 0,1 мг/мл). Потім розведений розчин вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю не менше 30 хвилин. Етопозид «Ебеве» можна розводити лише 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду. Концентрація етопозиду в розчині для інфузій не має перевищувати 0,4 мг/мл через ризик утворення осаду.

Необхідно вживати заходів для запобігання екстравазації.

Рекомендована доза етопозиду для дорослих становить 50–100 мг/м²/добу (еквівалент етопозиду) 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, щодо якого проводиться лікування. Розпочинати наступний курс терапії етопозидом можна лише після нормалізації гематологічних показників.

Дозування етопозиду потрібно модифікувати відповідно до мієлосупресивних ефектів інших препаратів комбінації або результатів попередньої променевої терапії чи хіміотерапії, що може зменшувати резерв кісткового мозку.

Варто розпочинати новий курс терапії етопозидом лише 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 падіння показників, спричинених новоутвореннями.

Модифікацію дозування після початкової дози потрібно провести, якщо кількість нейтрофілів менше 500/мм³ ($0,5 \times 10^9$ /л) впродовж 5 та більше днів, або зниження пов'язане із лихоманкою або інфекцією, якщо кількість тромбоцитів становить менше 25000/мм³ (25×10^9 /л), якщо виникають інші ознаки токсичності ступенів тяжкості 3 або 4, а також якщо швидкість ниркового кліренсу менше 50 мл/хв.

Пацієнти літнього віку: коригування дози не потрібне, окрім залежно від функції нирок.

Діти

Лімфома Ходжкіна; неходжкінська лімфома; гострий мієлоїдний лейкоз

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

Рак яєчників, дрібноклітинна бронхіальна карцинома; гестаційна трофобластична неоплазія; рак яєчників

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

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Пацієнтам з порушеннями функції нирок, але нормальною функцією печінки слід призначати нижчі дози і ретельно контролювати головні гематологічні показники і показники функції нирок. Корекція доз етопозиду залежно від кліренсу креатиніну здійснюється відповідно до наведених нижче рекомендацій.

Кліренс креатиніну	Відсоток стандартної дози препарату Етопозид «Ебеве»
> 50 мл/хв	100 %
15–50 мл/хв	75 %

Подальше дозування має базуватися на переносимості препарату та клінічному ефекті. Наразі немає даних щодо оптимального дозування для пацієнтів із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв, тому рекомендоване подальше зниження дози для цієї групи хворих. Оскільки етопозид і його метаболіти не піддаються діалізу, його можна застосовувати до і після гемодіалізу.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Повідомлялося, що спричинена етопозидом гематологічна токсичність 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.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям достатньо не вивчені. Враховуючи обмежений досвід застосування дітям, слід ретельно оцінити доцільність застосування препарату педіатричним пацієнтам з урахуванням потенційної користі і можливого ризику.

Передозування.

Гостре передозування супроводжується тяжкими проявами побічних реакцій, особливо лейкопенії та тромбоцитопенії.

Внутрішньовенне введення етопозиду в загальній дозі 2,4–3,5 г/м² площі поверхні тіла протягом 3 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 підтримувальне 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.

Побічні реакції класифіковані за частотою їх виникнення: дуже часто (³ 1/10); часто (³ 1/100 та < 1/10); нечасто (³ 1/1000 та < 1/100); рідко (³ 1/10000 та < 1/1000).

Частота і тяжкість небажаних реакцій залежать від дози етопозиду та інтервалів між введеннями. Дозолімітуючими небажаними реакціями є лейкопенія і тромбоцитопенія.

При комбінованій хіміотерапії частота і тяжкість побічних ефектів зростає.

Інфекції та інвазії: часто – інфекції, зокрема опортуністичні інфекції, такі як

пневмоцистна пневмонія; рідко – пропасниця, сепсис.

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

У деяких пацієнтів з вторинним лейкозом після терапії епіподофілотоксинами була виявлена аномалія хромосоми 11q23. Тривалість латентного періоду вторинного лейкозу у пацієнтів, які отримували епіподофілотоксини, була короткою (в середньому 32 місяці).

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часто – мієлосупресія (з летальним наслідком), лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, анемія. 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) відмічається частіше, ніж тромбоцитопенія. Нормалізація гематологічних показників зазвичай відбувається протягом 24–28 днів після введення останньої дози. Кумулятивна токсичність при монотерапії етопозидом не відзначається. Знижується рівень гемоглобіну (приблизно на 40 %).

Спостерігались інфекції та кровотечі внаслідок тяжкої мієлосупресії та анемія.

З боку імунної системи: часто – анафілактичні реакції (з такими проявами, як озноб, припливи крові до обличчя, тахікардія, задишка, бронхоспазм, артеріальна гіпотензія, ангіоневротичний набряк). 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 та у разі необхідності плазмозамінниками. Реакції анафілактичного типу можуть бути летальними.

У поодиноких випадках реакції гіперчутливості може спричиняти бензиловий спирт, який входить до складу препарату Етопозид «Ебеве».

З боку метаболізму: рідко – гіперурикемія, метаболічний ацидоз.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, симптоми нейротоксичності (у т.ч. сонливість, підвищена втомлюваність); нечасто – периферична нейропатія; у деяких пацієнтів відзначається дія на ЦНС; рідко – повідомлялося про випадки судом (епізодично пов'язані з алергічними реакціями); сплутаність свідомості, гіперкінезія, акінезія, транзиторна кіркова сліпота.

З боку органів зору: рідко – неврит зорового нерва, слъзотеча.

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

З боку судинної системи: часто – нестійка систолічна гіпотензія, що супроводжує швидке внутрішньовенне введення. При зниженні швидкості інфузії кров'яний тиск нормалізується; артеріальна гіпертензія і припливи крові до обличчя (артеріальний

тиск зазвичай нормалізується протягом кількох годин після закінчення введення препарату).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: рідко – 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. В деяких випадках – пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – біль у ділянці живота, запор, нудота, блювання, анорексія; часто – запалення слизових оболонок ротової порожнини (включаючи стоматит та езофагіт), дисфагія, дисгевзія, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: дуже часто – гепатотоксичність, підвищення рівнів печінкових ферментів (оскільки у печінці досягаються високі концентрації етопозиду, він може порушувати функцію печінки внаслідок кумуляції); підвищення рівня сечовини та креатиніну, підвищення рівнів білірубіну.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже часто – оборотна алопеція (інколи повне випадання волосся), зміни пігментації шкіри; часто – висипи, кропив'янка, свербіж; рідко – набряк обличчя і язика, посилене потовиділення. Був відзначений один випадок повернення симптомів променевого дерматиту і один випадок розвитку токсичного епідермального некролізу; повідомлялося про два випадки розвитку синдрому Стівенса–Джонсона, проте їх взаємозв'язок з терапією етопозидом не доведений; долонно-підшовний синдром.

З боку нирок та сечовидільної системи: оскільки у нирках досягаються високі концентрації етопозиду, він може порушувати функцію нирок внаслідок кумуляції.

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

Нижче описано небажані явища із наведенням середнього рівня поширеності, отриманого під час досліджень монотерапії етопозидом.

Загальні розлади та місцеві реакції: дуже часто – астенія, загальне нездужання; часто – екстравазація (у т. ч. реакції з боку прилеглих м'яких тканин, набряк, біль, запалення сполучної тканини та некроз шкіри), флебіти.

Опис окремих побічних реакцій.

Гематологічна токсичність. Повідомлялося про випадки мієлосупресії з летальним наслідком після введення етопозиду. Мієлосупресія часто мала дозозалежний характер. Зазвичай відновлення кісткового мозку відбувалося на 20-й день і не спостерігалась кумулятивна токсичність. Найнижчий рівень гранулоцитів та тромбоцитів зазвичай спостерігався через 10-14 днів після прийому препарату, залежно від способу введення та схеми лікування. Найнижчий рівень досягається швидше при внутрішньовенному введенні, порівняно з пероральним. У пацієнтів з нейтропенією, які проходили терапію етопозидом, також часто виникали лихоманка та інфекційні захворювання.

Шлунково-кишкова токсичність. Нудота та блювання були найбільш поширеними проявами шлунково-кишкової токсичності етопозиду. Зазвичай ці симптоми коригували

антиеметичними препаратами. Також спостерігалася діарея.

Алопеція. Оборотна алопеція, що часто призводила до повного облисіння, спостерігалася у багатьох пацієнтів, що проходили терапію етопозидом.

Артеріальна гіпотензія. Повідомлялося про випадки нестійкої артеріальної гіпотензії, що виникала після швидкого внутрішньовенного введення етопозиду, яка не була пов'язана зі змінами у електрокардіограмі або кардіологічною токсичністю. Гіпотензія часто є відповіддю на припинення інфузії етопозиду та/або іншої підтримувальної терапії. При продовженні інфузії рекомендується уповільнити введення. Не було зареєстровано випадків гіпотензії, що були відкладені у часі.

Артеріальна гіпертензія. При терапії етопозидом були зареєстровані випадки виникнення гіпертензії. Якщо виникає клінічно значуща гіпертензія, необхідно розпочати відповідну підтримувальну терапію.

Алергічні реакції. 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 препарату.

Також повідомлялося про випадки гострої реакції із бронхоспазмом, що призвели до летального результату.

Метаболічні ускладнення. Повідомлялося про випадки розвитку синдрому лізису пухлини (часто із летальним наслідком) при терапії етопозидом у поєднанні з іншими хіміотерапевтичними препаратами. Для виявлення ранніх ознак синдрому лізису пухлини необхідний ретельний моніторинг пацієнтів, особливо з такими факторами ризику, як масивні чутливі до лікування пухлини і ниркова недостатність. Слід також враховувати відповідні профілактичні заходи у пацієнтів з ризиком цього ускладнення терапії.

У разі виникнення побічних явищ або небажаних реакцій необхідно негайно проінформувати лікаря.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Етопозид «Ебеве» не слід розводити буферними розчинами з pH > 8, оскільки при

цьому може утворюватися осад.

Етопозид «Ебеве» не можна змішувати з іншими лікарськими препаратами в одному інфузійному мішку або флаконі.

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 «Ебеве» 20 мг/мл. З розведеними розчинами для інфузій цей ефект не спостерігається.

Упаковка.

По 2,5 мл (50 мг) або по 5 мл (100 мг), або по 10 мл (200 мг), або по 20 мл (400 мг) у флаконі;
по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРЕВА Унтерах ГмбХ

або

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія.

Мондзеештрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія.