

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Филотид
концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл
АО «Фармасинтез-Норд», Россия

Регистрационный номер: ЛП-005041 от 18.09.2018

Торговое наименование препарата: Филотид

Международное непатентованное или группировочное наименование: этопозид

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл раствора содержит

действующее вещество: этопозид 20 мг

вспомогательные вещества: лимонная кислота 2 мг, полисорбат-80 80 мг, этанол (этанол абсолютный) 241 мг, макрогол-300 до 1 мл.

Описание

Слегка вязкий прозрачный раствор светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкалоид

Код АТХ: L01CB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Этопозид представляет собой полусинтетическое производное подофиллотоксина. Механизм действия связан с ингибированием топоизомеразы II.

Этопозид оказывает цитотоксическое действие за счет повреждения ДНК. Препарат блокирует митоз, вызывая гибель клеток в G₂- фазе и поздней S-фазе митотического цикла. Высокие концентрации препарата вызывают лизис клеток в премитотической фазе. Этопозид также подавляет проникновение нуклеотидов через плазматическую мембрану, что препятствует синтезу и восстановлению ДНК.

Фармакокинетика

После внутривенного введения, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляет 30 мкг/мл и достигается через 1-2 часа. Препарат обнаруживается в плевральной жидкости, слюне, ткани печени, селезенке, почках, тканях мозга. Значения концентрации этопозид в спинномозговой жидкости варьируются от неопределяемых значений до 5% от концентрации в плазме крови. Этопозид проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Связь с белками плазмы крови составляет около 97%. Общий клиренс препарата составляет – 16-36 мл/мин/м².

Этопозид активно метаболизируется в организме. Выделение осуществляется двухфазным способом. У взрослых с нормальной функцией почек и печени период полувыведения (T_{1/2}) в начальной фазе в среднем составляет 0,6-2 часа и в терминальной фазе 5,3-11 часов. Выводится почками – 40-60% в неизменном виде и 15% в форме метаболитов в течение 48-72 часов. 2-16% выделяется кишечником в течение 72 часов. Данные о выделении препарата с грудным молоком отсутствуют.

Показания к применению

- Герминогенные опухоли яичка и яичников;
- мелкоклеточный рак легкого;
- лимфогранулематоз;
- неходжкинская лимфома;
- острый монобластный и миелобластный лейкоз;
- саркома Юинга;
- трофобластические опухоли;
- рак желудка, саркома Капоши и нейробластома.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к этопозиду или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- одновременное применение с живыми вакцинами, включая вакцину желтой лихорадки у пациентов с миелосупрессией;
- выраженная миелосупрессия (количество нейтрофилов ниже 1500/мкл и/или тромбоцитов ниже 100000/мкл);
- нарушение функции печени и почек тяжелой степени тяжести;
- острые инфекции;
- беременность и период кормления грудью.

С осторожностью: нарушение функции печени и почек легкой и средней степени тяжести, заболевания головного мозга, алкоголизм, эпилепсия, детский возраст (в связи с наличием в составе препарата полисорбата-80 и этанола).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с сохраненным детородным потенциалом/контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать подходящие методы контрацепции во избежание беременности во время применения этопозид. Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Филотид и не менее 6 месяцев после окончания лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Контролируемых исследований применения этопозид у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты этопозид. Поэтому беременным не следует назначать препарат.

Грудное вскармливание

Этопозид проникает в грудное молоко.

Поэтому применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано или во избежание токсического действия препарата на младенца, в период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Поскольку препарат может уменьшать фертильность у мужчин, следует рассмотреть возможность сохранения спермы перед началом лечения.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Препарат Филотид следует применять только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт терапии цитотоксическими лекарственными средствами (см. раздел «*Особые указания*»).

Этопозид следует вводить внутривенно медленно в течение 30-60 минут, так как при быстром введении возможно развитие выраженной гипотонии.

Дозы составляют 50-100 мг/м² в день в течение 5 последовательных дней, с повторением циклов не ранее, чем через 3-4 недели.

Или применяется режим введения через день по 100-120 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни, курсы должны повторяться не ранее, чем через 3-4 недели.

Дозу этопозид следует корректировать с учетом миелосупрессивного действия других препаратов, применяющихся в комбинации, или с учетом эффектов предшествующей лучевой терапии/химиотерапии.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У больных с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 15-50 мл/мин) дозу этопозид следует снизить на 25%. При клиренсе креатинина <15 мл/мин применение этопозид противопоказано. Повторные курсы проводятся только после нормализации показателей периферической крови.

Пациенты с нарушением функции печени

В настоящее время недостаточно данных по коррекции режима дозирования препарата у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени препарат применять не следует.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Непосредственно перед введением препарат Филотид 20 мг/мл разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы до конечной концентрации 0,2-0,4 мг/мл.

Перед использованием следует произвести визуальную оценку раствора на предмет выявления твердых частиц или изменения цвета. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенные частицы. Нельзя допускать контакта с буферными водными растворами с рН>8, поскольку возможно образование нерастворимого осадка.

При работе с препаратом следует соблюдать осторожность для предотвращения попадания этопозид на кожу и слизистые оболочки, в частности - пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании этопозид на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть их мылом и водой.

Побочное действие

Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: часто - инфекции.

Доброкачественные и злокачественные новообразования: часто - острый лейкоз; частота неизвестна - острый промиелоцитарный лейкоз.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: очень часто - анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, миелосупрессия (с возможным развитием летального исхода).

Со стороны иммунной системы: часто - анафилактические реакции; частота неизвестна - ангионевротический отек, бронхоспазм.

Со стороны метаболизма: частота неизвестна - синдром лизиса опухоли; редко - метаболический ацидоз, гиперурикемия.

Со стороны нервной системы: часто - головокружение; нечасто - периферическая нейропатия; редко - преходящая корковая слепота, нейротоксичность (в том числе, сонливость и повышенная утомляемость), неврит зрительного нерва, судороги.

Со стороны сердца: часто - аритмия, инфаркт миокарда.

Со стороны сосудов: часто - повышение артериального давления, преходящее снижение артериального давления вследствие быстрого внутривенного введения препарата; нечасто - геморрагии; редко - приливы крови к лицу.

Со стороны дыхательной системы: редко - интерстициальный пневмонит, ларингоспазм, цианоз, апноэ, фиброз легкого; частота неизвестна - бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - боль в области живота, анорексия, запор, тошнота, рвота; часто - диарея, мукозит (включая стоматит и эзофагит); редко - дисфагия (затруднение глотания), дисгевзия (извращение вкуса).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто - повышение активности печеночных трансаминаз, билирубина, гепатотоксичность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция, пигментация; часто - сыпь, зуд, крапивница; редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, рецидив лучевого дерматита.

Со стороны мочеполовой системы: частота неизвестна - снижение фертильности.

Общие расстройства: очень часто - астения, слабость; часто - флебит, экстравазация; редко - лихорадка.

Передозировка

Внутривенное введение препарата в суммарной дозе 2,4-3,5 г/м² в течение 3 дней приводило к развитию тяжелого мукозита и миелотоксичности. Также сообщалось о развитии метаболического ацидоза и гепатотоксичности при применении доз препарата выше рекомендованных.

Лечение: проводится симптоматическая терапия. Специфический антидот не известен. Необходим мониторинг жизненно важных функций организма.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Этопозид нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одном растворе. Фармацевтически несовместим с растворами, имеющими щелочные значения pH.

Этопозид может потенцировать цитотоксические и миелосупрессивные эффекты других препаратов (например, циклоспорина), лучевой терапии.

Противоопухолевое действие этопозид усиливается при применении его в комбинации с цисплатином (следует учитывать, что у больных, прежде получавших лечение цисплатином, выведение этопозид может быть нарушено).

При одновременном применении с цисплатином снижается клиренс этопозид.

При одновременном применении с фениитоном увеличивается клиренс этопозид и снижается его эффективность.

Этопозид может уменьшать эффективность противоэпилептических препаратов при одновременном применении.

Этопозид усиливает действие непрямых антикоагулянтов (увеличивается Международное нормализованное отношение (МНО)).

Фенилбутазон, натрия салицилат и салициловая кислота могут влиять на связывание этопозид с белками плазмы крови. Возможно развитие перекрестной устойчивости между антрациклинами и этопозидом.

В связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелой инфекции, не следует во время химиотерапии применять живые вакцины (см. раздел «Противопоказания»). Применение вакцины желтой лихорадки увеличивает риск возникновения поствакцинальных осложнений системного характера с летальным исходом. Вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после завершения терапии.

Сообщалось о возникновении острого лейкоза у пациентов, получающих этопозид в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами (блеомицином, цисплатином, ифосфамидом, метотрексатом).

Особые указания

Препарат Филотид следует применять только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт терапии цитотоксическими лекарственными средствами. Перед применением препарата врач должен оценить соотношение польза/риск для каждого пациента, риск возникновения побочных эффектов. При возникновении тяжелых реакций следует уменьшить дозу препарата или прекратить его применение и начать соответствующее лечение. Возобновление терапии препаратом должно проводиться с осторожностью и под тщательным наблюдением врача в отношении возможного повторения токсичности.

При работе с препаратом Филотид следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами. В случае контакта с кожей или слизистой оболочкой поврежденные участки необходимо немедленно промыть водой с мылом.

Миелосупрессия

При применении препарата возможно развитие выраженной миелосупрессии (иногда с развитием летального исхода) и, как следствие, возникновение инфекции или кровотечения. Подавление функции костного мозга является дозозимитирующим действием препарата Филотид. Необходимо проводить регулярно развернутый клинический анализ крови перед началом лечения, в перерывах и перед каждым последующим курсом препарата. Если до начала терапии препаратом Филотид проводилась лучевая терапия и/или химиотерапия, то следует соблюдать достаточный интервал между этими двумя видами лечения, чтобы обеспечить восстановление функции костного мозга. Выбор режима дозирования следует проводить с учетом выраженности угнетения функции костного мозга.

В случае снижения числа тромбоцитов ниже 100000 клеток/мкл и/или абсолютного числа нейтрофилов до 1500 клеток/мкл (за исключением миелосупрессии, вызванной онкологическим заболеванием) терапию этопозидом необходимо прекратить до полного восстановления показателей крови.

В случае развития явлений тяжелой гематологической токсичности (снижение числа нейтрофилов менее 500/мм³ на протяжении более 5 дней или в сочетании с лихорадкой/инфекцией, снижением числа тромбоцитов менее 25000/мм³), других проявлений токсичности III и IV степени, в случае снижения КК < 50 мл/мин, следует скорректировать дальнейшие дозы препарата.

Вторичный лейкоз

Возникновение острого лейкоза, который может возникнуть с или без миелодиспластического синдрома, было описано у пациентов, которым проводили химиотерапию этопозидом. До настоящего времени неизвестны ни совокупный риск, ни предрасполагающие факторы, связанные с развитием вторичного лейкоза. Как один из факторов риска были предложены суммарная доза этопозид и схемы химиотерапии, которые не были четко определены. У пациентов с возникшим вторичным лейкозом, получавших эпиподофиллотоксины, были выявлены 11q23 хромосомные аномалии. Также данные хромосомные аномалии были выявлены у пациентов с вторичным лейкозом после химиотерапии, не содержащей эпиподофиллотоксины, и при лейкозе, встречающемся *de novo*. Средний период возникновения лейкоза после химиотерапии составляет около 32 месяцев.

Гиперчувствительность

Возможна анафилактическая реакция (озноб, повышение температуры, тахикардия, бронхоспазм, одышка, артериальная гипотензия), которая может привести к летальному исходу.

При возникновении анафилактических реакций применение препарата Филотид необходимо прекратить и начать лечение вазопрессорными препаратами, глюкокортикостероидами и/или антигистаминными препаратами.

Артериальная гипотензия

Этопозид следует вводить внутривенно медленно (обычно в течение от 30 до 60 минут), так как при быстром введении возможно развитие выраженной артериальной гипотензии.

Низкая концентрация сывороточного альбумина

Пациенты с низкой концентрацией сывороточного альбумина имеют повышенный риск возникновения этопозид-связанной токсичности.

Реакции в месте введения

Следует соблюдать осторожность в отношении возможной экстравазации препарата, поскольку он оказывает выраженное местное раздражающее действие и в некоторых случаях может привести к некрозу окружающих тканей.

При появлении признаков экстравазации (появление чувства жжения) инфузию препаратом Филотид следует немедленно прекратить. Оставшийся препарат вводят в другую вену. Вокруг пораженного места проводят подкожные инъекции гидрокортизона и под сухую повязку накладывают 1% гидрокортизоновую мазь (до тех пор, пока не исчезнет гиперемия кожи - обычно на 24 часа).

Нарушение функции почек и печени

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени и почек, необходима коррекция режима дозирования и регулярный контроль функции печени и почек.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о возникновении синдрома лизиса опухоли (иногда приводящий к летальному исходу) при применении этопозида в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Влияние на фертильность

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Филотид и не менее 6 месяцев после окончания лечения, должны использовать надежные методы контрацепции. Поскольку препарат может уменьшать фертильность у мужчин следует рассмотреть возможность сохранения спермы перед началом лечения.

Этиловый спирт

Раствор препарата Филотид для внутривенного введения в качестве наполнителя содержит этиловый спирт, что может быть фактором риска для пациентов, страдающих заболеваниями печени, алкоголизмом и эпилепсией, а также для детей. Препарат содержит полисорбат-80. Сообщалось, что у недоношенных детей применение инъекционного витамина Е, содержащего полисорбат-80, привело к возникновению печеночной и почечной недостаточности, нарушению функции легких, тромбоцитопении и асцитам.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Из-за вероятности возникновения побочных эффектов, таких как: головокружение, слабость, сонливость, тошнота, рвота, преходящая корковая слепота, артериальная гипотензия, а также учитывая содержание в препарате этанола, следует воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл.

По 2,5 мл, 5 мл, 10 мл, 20 мл, 25 мл или 50 мл препарата в стеклянные флаконы, герметично укупоренные бромбутиловыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Пачки помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Препарат не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «Фармасинтез-Норд», Россия.

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н,

Тел. +7 (812) 240-45-15

Адрес производственной площадки:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «Фармасинтез-Норд», Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Тел: 8-800-100-1550, www.pharmasynitez.com