

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
ФИЛОТИД

**Регистрационный номер:**

**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 G<sub>2</sub>- 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<sub>max</sub>) 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/м<sup>2</sup>.

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 этопозида. 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 этопозида у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический, тератогенный и мутагенный эффекты этопозида. 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в 1-й, 3-й и 5-й дни, курсы должны повторяться не ранее, чем через 3-4 недели.

Дозу этопозида 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 этопозида следует снизить на 25%. При клиренсе креатинина <15 мл/мин применение этопозида 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 pH>8, поскольку возможно образование нерастворимого осадка.

При работе с препаратом следует соблюдать осторожность для предотвращения попадания этопозида на кожу и слизистые оболочки, в частности - пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании этопозида 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 - алоpecia, 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/м<sup>2</sup> 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 фенитоином 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 дозолимитирующим 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/мм<sup>3</sup> на протяжении более 5 дней или в сочетании с лихорадкой/инфекцией, снижением числа тромбоцитов менее 25000/мм<sup>3</sup>), 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 этопозида 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 асциты.

#### **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**

Акционерное общество «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия

194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

#### **Организация, принимающая претензии потребителей**

Акционерное общество «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия

194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Представитель  
АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД»



Н.Ю. Малых