

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЛАСТЕТ**  
**(LASTET)**

**Склад.**

*Діюча речовина:* etoposide; 1 капсула містить 25 мг, 50 мг або 100 мг етопозиду;

*допоміжні речовини:* макрогол 400, гліцерин, кислота лимонна безводна, гідроксипропілцелюлоза.

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Алкалоїди рослинного походження та інші препарати природного походження. Похідні подофілотоксину.

**Код АТС.** L01C B01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Лікування дрібноклітинного раку легень, резистентної незлоякісної пухлини яєчок.

Препарат можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з іншими онколітичними препаратами.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до етопозиду або допоміжних речовин. Мієлосупресія (кількість нейтрофілів менше 500/мм<sup>3</sup> та/або тромбоцитів нижче 50000/мм<sup>3</sup>). Тяжкі гострі інфекції. Вагітність та період годування груддю. Дитячий вік.

**Спосіб застосування та дози.** Режим дозування встановлюють індивідуально, залежно від схеми хіміотерапії, яку використовують (при виборі дози слід враховувати мієлосупресивну дію інших препаратів у комбінації, а також дію попередньої променевої терапії і хіміотерапії).

При пероральному застосуванні Ластету призначають по 50 мг/м<sup>2</sup> щодня, протягом 21 дня з повторенням циклів кожні 28 днів або по 100–200 мг/м<sup>2</sup> 5 днів поспіль з інтервалом 3 тижні.

Повторні курси проводяться тільки після нормалізації показників периферичної крові.

**Побічні реакції.** *Місцеві реакції* флебіт при внутрішньовенному введенні, при потраплянні препарату під шкіру – виражена місцевоподразнювальна дія, аж до некрозу прилеглих тканин.

*З боку органів кровотворення:* зниження кількості лейкоцитів і гранулоцитів залежить від прийнятої дози, що і є основним токсичним проявом, що обмежує дозу. Максимальне зниження гранулоцитів звичайно спостерігається на 7–14-й день після прийому препарату. Тромбоцитопенія трапляється рідше, максимальне зниження тромбоцитів спостерігається на 9–16-й день після введення. Відновлення показників крові відбувається звичайно на 20-й день після введення стандартної дози. Анемія спостерігається нечасто.

*З боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ):* нудота, блювання виникають приблизно у 30–40 % пацієнтів, мають помірний характер і не призводять до відміни препарату. Для контролю цих побічних ефектів показані протиблювотні лікарські засоби. Крім того, відзначається діарея, біль у животі, стоматит, езофагіт, дисфагія, зниження апетиту, тимчасова гіпербілірубінемія та підвищення активності "печінкових" трансаміназ, найчастіше при перевищенні рекомендованих доз.

*Алергійні реакції:* озноб, тахікардія, бронхоспазм, задишка, зниження АТ.

*З боку шкірних покривів:* оборотна алопеція, що іноді призводить до повної втрати волосся (66 %). Рідко – пігментація, свербіж, променевий дерматит.

*Інші:* рідко – периферична невропатія, сонливість, підвищена стомлюваність, залишковий присмак у роті, інтерстиціальний пневмоніт/фіброз легенів, злоякісна ексудативна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), неврит зорового нерва, тимчасова втрата зору коркового генезу, м'язові судоми, метаболічний ацидоз, гіперурикемія.

**Передозування.** *Симптоми:* токсичні ефекти з боку крові та ШКТ – нудота, блювання, діарея.

*Лікування:* симптоматичне. Специфічних антидотів не існує.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** В експериментах встановлений тератогенний вплив препарату, тому небажано призначати його жінкам під час вагітності.

Показано, що Ластет проникає в молоко матері, тому не слід призначати його жінкам, які годують груддю.

**Діти.** Безпека та ефективність застосування Ластету у дітей не досліджені, тому препарат не слід призначати дітям.

**Особливості застосування.** Хворим з нирковою та печінковою недостатністю необхідна корекція режиму дозування та регулярний контроль функції нирок.

Пригнічення функції кісткового мозку є дозозалімітуючою дією. Регулярне спостереження за складом крові необхідно проводити перед початком лікування, у перервах і перед кожним наступним курсом. Якщо перед призначенням проводилася променева та/або хіміотерапія, то вибір режиму дозування етопозиду слід проводити з урахуванням вираженості пригнічення функції кісткового мозку.

Під час лікування зростає ризик виникнення інфекційних захворювань.

Лікування варто призупинити в тому випадку, якщо кількість тромбоцитів знизиться до 50 тис./мкл, або абсолютне число нейтрофілів знизиться нижче 500/мкл, або якщо число лейкоцитів буде нижче 3 тис./мкл. Терапія за наявності показань може бути відновлена після відновлення числа клітин крові до прийняттого рівня.

Хворих варто попередити про можливість нудоти та про оборотність облісіння, що виникає внаслідок терапії.

Чоловіки та жінки дітородного віку під час лікування повинні використовувати ефективні методи контрацепції.

Рідко у пацієнтів, які одержують терапію в комбінації з іншими протипухлинними лікарськими засобами, може розвинутися гострий лейкоз як із передлейкозною фазою, так і без неї.

Через імунодепресивну дію препарату і можливість розвитку тяжкої інфекції не рекомендується під час хіміотерапії застосовувати живі вакцини. Вакцинацію слід проводити через 3 місяці після завершення терапії.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** У період лікування необхідно дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом і заняттях іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Комбіноване лікування з іншими протипухлинними препаратами або з променевою терапією може спричинити посилення таких побічних ефектів, як пригнічення кісткомозкового кровотворення.

Одночасне застосування алкалоїдного препарату цефарансину дозволяє знизити прояви токсичної дії етопозиду на організм хворого.

Синергічна протипухлинна активність етопозиду та деяких інших препаратів включаючи цисплатин, вінкрисин, карбоплатин, кармустин, циклофосфамід, цитозинарабінозиду спостерігалася для різних новоутворень. Синергічний ефект не відзначався при прийманні етопозиду в комбінації з дактиноміцином, даунорубіцином, 5-фторурацилом, 6-меркаптопурином і метотрексатом.

Введення етопозиду після інгібітору топоізомерази I може призвести до підвищення його цитотоксичності через утворення топоізомерази II, спричиненої інгібітором топоізомерази I. Навпаки, одночасне введення препаратів може призвести до антагонізму.

Більшість даних клінічних досліджень указують на те, що фармакокінетика етопозиду не змінюється при одночасному прийомі інших хіміотерапевтичних препаратів. Однак одночасний прийом етопозиду та циклоспорину кардинально змінює фармакокінетику першого; площа під кривою (концентрація – час) збільшується на 80 %, і збільшення періода напіввиведення препарату – у два рази. Передбачуваний механізм полягає в пригніченні циклоспорином р-глікопротеїну в нормальних тканинах, що призводить до

їх меншої захищеності перед впливом препарату. Відзначалося підвищене придушення мієлофункції, тому етопозид треба з обережністю застосовувати з препаратами, які впливають на механізм стійкості до різних лікарських засобів.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Етопозид – протипухлинний засіб, напівсинтетичне похідне подофілотоксину. Протипухлинна активність спостерігалася стосовно таких видів пухлин: лімфолейкоз L1210, P388, меланома В16, рак легенів Льюїса, пухлина прямої кишки, рак яєчника М5076 і карцинома Ерліха. Крім того, протипухлинна активність також спостерігалася щодо клітин ліній АН66Т і АН66 асцитної гепатоми. Етопозид спричиняє загибель клітин у G2-фазі та пізній S-фазі. Етопозид блокує клітинний цикл. Тому частинка пухлинних клітин після дії етопозиду знижена в мітозі. Етопозид у відносно низьких концентраціях блокує клітинний цикл. На сьогодні основним механізмом дії етопозиду є пригнічення ДНК-топоізомерази II. Даний фермент бере участь у розкручуванні молекули ДНК при реплікації. Він утворює і повторно запечатує подвійні розриви ДНК. Більше того, топоізомераза II утворює минаючий ковалентний зв'язок ДНК-ферменту, що називається розщеплювальним комплексом. Етопозид стабілізує розщеплювальний комплекс, що призводить до неможливості відновлення подвійних розривів ДНК. Етопозид зв'язується з топоізомеразою II за реверсивним типом, тому тривала дія етопозиду призводить до тривалого пригнічення ферменту. Все це є причиною сильної режимної залежності етопозиду в стандартних дозах (курси по 3–5 днів). Також це є підставою «продовжених режимів», де тривалий вплив етопозиду забезпечується достатніми, але відносно низькими дозами, як правило, при пероральному застосуванні. Етопозид проявляє більшу активність у пухлинних клітинах з вищими рівнями топоізомерази II, що відіграють важливу роль для його взаємодії з ферментом у цитотоксичності.

*Фармакокінетика.* Найвища концентрація препарату в крові онкологічних хворих при його одноразовому пероральному застосуванні трималась протягом 1–2 годин після прийому, потім поступово зменшувалась. Показник виділення незміненої речовини в сечу за 24 години становив 6–30 % від уведеної дози. При повторному застосуванні препарату в дозі 200 мг/добу протягом п'яти діб не було встановлено різниці в концентрації між групами хворих, які приймали добову дозу препарату за один прийом ранком, чи за два рівні прийоми ранком та ввечері. Кумуляції етопозиду в тканинах не спостерігалось.

### **Фармацевтичні характеристики.**

*Основні фізико-хімічні властивості:* м'які желатинові капсули:

25 мг – блідо-оранжевого кольору;

50 мг – світло-червоно-оранжевого кольору;

100 мг – темно-червоно-оранжевого кольору.

*Термін придатності.* 25 мг – 2,5 роки; 50 мг і 100 мг – 3 роки.

*Умови зберігання.* Зберігати в недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

*Упаковка.* По 10 капсул у блістері;

25 мг – по 4 блістери в упаковці;

50 мг – по 2 блістери в упаковці;

100 мг – по 1 блістеру в упаковці.

*Категорія відпуску.* За рецептом.

*Виробник.* Ніппон Каяку Ко., Лтд, Японія.

*Місцезнаходження.*

11-2, Фуджимі, 1-чоум, Чійода-ку, Токіо 102, Японія.