ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ИРИНОТЕКАН ПЛИВА-ЛАХЕМА

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Иринотекан Плива-Лахема
Международное непатентованное название: иринотекан (irinotecan)
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав
В 1 мл концентрата содержится:
активное вещество: иринотекана гидрохлорид тригидрат 20 мг;
вспомогательные вещества: сорбитол (100 %), молочная кислота, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид для pH, вода для инъекций.

Описание
Светло-желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - алкалоид
Код АТХ: L01XX19

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Иринотекан – полусинтетическое производное камптотецина, является специфическим ингибитором клеточного фермента топоизомеразы I. В тканях препарат метаболизируется с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит по своей активности иринотекан. Иринотекан и метаболит SN-38 стабилизируют комплекс топоизомеразы I с ДНК, что препятствует ее репликации.

Фармакокинетика
Фармакокинетический профиль иринотекана не зависит от дозы. Распределение препарата в плазме двух- или трехфазное. Объем распределения – 157 л/м^2. Максимальная плазменная концентрация (C_{max}) иринотекана и SN-38 достигается к концу внутривенной инфузии в рекомендованной дозе 350 мг/м^2 и составляет 7,7 мкг/мл и 56 нг/мл соответственно, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – 34 мкг·ч/мл и 451 нг·ч/мл. Метаболизируется в основном в печени под действием фермента карбоксиэстеразы до активного метаболита SN-38. Связь с белками плазмы крови для иринотекана составляет приблизительно 65%, для его активного метаболита SN-38 - 95%. Средний период полувыведения препарата ($T_{1/2}$) в первую фазу составляет 12 минут, во вторую фазу – 2,5 часа и в последней фазе – 14,2 часа. Среднее значение плазменного клиренса – 15 л/ч/м^2. С мочой в течение 24 часов выделяется в среднем 20 % неизмененного препарата и 0,25% в виде метаболита SN-38. С желчью выводится около 30% препарата, как в неизмененном виде, так и в виде метаболита SN-38 глюкуронида. Фторурацил и кальция фолинат не влияют на фармакокинетику иринотекана.

Показания к применению
Местнораспространенный или метастатический рак толстой и прямой кишки:
- в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом у больных, ранее не получавших химиотерапию;

43997

- в монотерапии у больных с прогрессированием болезни после проведения стандартной противоопухолевой терапии.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к иринотекану или другим компонентам препарата;
- Хронические воспалительные заболевания кишечника и/или нарушение кишечной проходимости;
- Выраженное угнетение костномозгового кроветворения;
- Уровень билирубина в сыворотке крови, превышающий более чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы (ВГН);
- Общее состояние пациентов, оцениваемое по шкале ВОЗ >2;
- Беременность и период кормления грудью;
- Детский возраст (данные по безопасности и эффективности у детей отсутствуют).

С осторожностью: лучевая терапия (в анамнезе) на область брюшной полости или таза, лейкоцитоз, пациенты женского пола (повышается риск развития диареи), почечная недостаточность (данные по безопасности отсутствуют).

Способ применения и дозы
Препарат предназначен только для взрослых.
Иринотекан вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 30 минут и не более 90 минут.
При выборе дозы и режима введения в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе.
В режиме монотерапии: Иринотекан Плива-Лахема применяется в дозе 350 мг/м^2 каждые 3 недели.
В составе комбинированной химиотерапии доза Иринотекана Плива-Лахема составляет:
- с фторурацилом и кальция фолинатом при еженедельном введении - 80 мг/м^2,
- при введении путем продолжительной инфузии 1 раз в 2 недели – 180 мг/м^2;
- в комбинации со струйным введением фторурацила и кальция фолината - 125 мг/м^2 еженедельно.

Дозы и режим введения фторурацила и кальция фолината подробно описаны в специальной литературе.
Введение Иринотекана Плива-Лахема не следует проводить до тех пор, пока количество нейтрофилов в периферической крови не превысит 1500 клеток/мкл, и пока не будут полностью купированы такие осложнения, как тошнота, рвота и особенно диарея. Введение препарата до разрешения всех побочных явлений можно отложить на 1-2 недели.
При развитии на фоне лечения выраженного угнетения костномозгового кроветворения (количество нейтрофилов менее 500/мкл, и/или количество лейкоцитов менее 1000/мкл, и/или количество тромбоцитов менее 100000/мкл), фебрильной нейтропении (количество нейтрофилов 1000/мкл крови и менее в сочетании с повышением температуры тела более 38°С), инфекционных осложнений, тяжелой диареи, или другой негематологической токсичности 3-4 степени, последующие дозы Иринотекана Плива-Лахема и при необходимости фторурацила следует снизить на 15-20%.
Больные с нарушением функции печени. При уровне билирубина в сыворотке крови превышающей верхнюю границу нормы не более чем в 1,5 раза, в связи с повышенным риском развития выраженной нейтропении следует тщательно контролировать показатели крови у больного. При повышении уровня билирубина более чем в 1,5 раза – лечение Иринотекан Плива-Лахема следует прекратить.

43997

Больные с нарушением функции почек. Лечение Иринотеканом Плива-Лахема проводить не рекомендуется. Данные по применению иринотекана у этой категории пациентов отсутствуют.
Больные пожилого возраста. Какие-либо специальные инструкции по применению иринотекана у пожилых людей отсутствуют. Дозу препарата в каждом конкретном случае следует подбирать с осторожностью.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий.
Необходимое количество препарата разбавить в 250 мл 0,5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида и перемешать полученный раствор путем вращения флакона. Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на прозрачность. В случае обнаружения осадка, препарат должен быть уничтожен.
Раствор должен быть использован сразу же после разведения.
Если разведение выполнено с соблюдением правил асептики (например, в установке ламинарного воздушного потока), раствор Иринотекана Плива-Лахема может быть использован, в случае хранения при комнатной температуре, в течение 12 часов (включая время инфузии) и, в случае хранения при температуре 2-8°С, в течение 24 часов после вскрытия флакона с концентратом.

Побочное действие
Со стороны органов кроветворения: нейтропения наблюдается в среднем у 80% больных, в том числе у половины из них отмечается снижение нейтрофилов менее 1000 клеток в 1 мкл. Восстановление числа нейтрофилов обычно наблюдается через 7-20 дней от начала лечения. Анемия различной степени тяжести встречается в среднем у 60% больных, тромбоцитопения - у 7% пациентов. Описан один случай тромбоцитопении с образованием антитромбоцитарных антител.
Со стороны системы пищеварения: поздняя диарея, возникающая более чем через 24 часа (в среднем через 5 дней) после введения препарата является ограничивающим дозу токсическим проявлением и наблюдается приблизительно у 87% пациентов, при этом тяжелой степени – у 38 %. Тошнота и рвота возникает обычно в первый день введения или спустя 24 часа у 85% пациентов. Сообщалось о развитии обезвоживания на фоне рвоты и диареи, очень редко с развитием почечной недостаточности, гипотензии и сердечной недостаточности. Возможны боли в животе, анорексия, мукозиты, запор.
Острый холинергический синдром: наблюдается у 9% больных в течение первых 24 часов после введения препарата и проявляется диареей, болями в животе, усиленным потоотделением, миозом, расстройством зрения, слезотечением, слюнотечением, снижением артериального давления, головокружением, ознобом и общим недомоганием.
Со стороны центральной нервной системы: непроизвольные мышечные подергивания или судороги, парестезии, астения.
Аллергические реакции: редко – кожная сыпь и очень редко – развитие анафилактического шока.
Прочие: одышка, повышение температуры тела, местные реакции.

Передозировка
Основные ожидаемые проявления передозировки – нейтропения и диарея.
Специфический антидот к иринотекану неизвестен. Лечение симптоматическое. В случае передозировки больного следует госпитализировать и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов.

43997

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Так как иринотекан обладает антихолинэстеразной активностью, возможно увеличение продолжительности нейромышечной блокады при совместном применении с солями суксаметония и антагонистическое взаимодействие в отношении нейромышечной блокады при сочетании с недеполяризующими миорелаксантами.

При совместном применении иринотекана с миелосупрессивными лекарственными средствами и лучевой терапией усугубляется токсическое действие на костный мозг (лейкопения, тромбоцитопения).

При совместном применении иринотекана с глюкокортикостероидными препаратами (например, с дексаметазоном) повышается риск развития гипергликемии (особенно у больных сахарным диабетом или с непереносимостью глюкозы) и лимфоцитопении.

При совместном применении иринотекана с диуретиками может усугубляться дегидратация, возникающая вследствие диареи и рвоты.

Совместный прием иринотекана и прохлорперазина повышает вероятность проявления признаков акатизии.

При совместном применении иринотекана с препаратами растительного происхождения на основе зверобоя (Hypericum perforatum), а также с противоэпилептическими препаратами индукторами CYP3A (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) концентрация в плазме активного метаболита SN-38 снижается.

Совместный прием иринотекана с атазанавиром, ингибитором ферментов CYP3A4 и UGT1A1, а также с кетоконазолом может вызвать повышение концентрации в плазме крови активного метаболита SN-38.

Иринотекан не следует смешивать с другими препаратами в одном флаконе.

Особые указания

Лечение Иринотеканом Плива-Лахема следует проводить в специализированных химиотерапевтических отделениях под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

У больных, получающих Иринотекан Плива-Лахема, необходимо еженедельно делать развернутый клинический анализ крови и следить за функцией печени.

Диарея, возникающая как следствие цитотоксического действия препарата, обычно отмечается не ранее 24 часов после введения Иринотекана Плива-Лахема (у большинства больных в среднем через 5 дней). При появлении первого эпизода жидкого стула необходимо назначение обильного питья, содержащего электролиты, и немедленное проведение антидиарейной терапии, включающей прием лоперамида в высоких дозах (4 мг в первый прием и затем по 2 мг каждые 2 часа). Эту терапию продолжают еще в течение не менее 12 часов после последнего эпизода жидкого стула, но не более 48 часов из-за возможности развития пареза тонкого кишечника. Если диарея расценивается как тяжелая (более 6 эпизодов жидкого стула в течение суток или выраженные тенезмы), а также, если она сопровождается рвотой или лихорадкой, больной должен быть срочно госпитализирован в отделение интенсивной терапии для проведения комплексного лечения, включающего введение антибиотиков широкого спектра действия. При умеренной или слабовыраженной диарее (менее 6 эпизодов жидкого стула в течение суток и умеренные тенезмы), которая не купируется в течение первых 48 часов необходимо начать прием антибиотиков широкого спектра действия внутрь. При одновременном возникновении диареи и выраженной нейтропении (количество лейкоцитов менее 500/мкл) в дополнение к антидиарейной терапии с профилактической целью внутрь назначаются антибиотики широкого спектра действия.

В период лечения Иринотеканом Плива-Лахема не следует принимать препараты на основе зверобоя (Hypericum perforatum), противоэпилептические препараты (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), атазанавир и кетоконазол, которые изменяют клиренс иринотекана.

Лоперамид не следует назначать профилактически, в том числе больным, у которых диарея отмечалась во время предыдущих введений иринотекана.
Пациента необходимо заранее предупредить о возможности развития у него отсроченной диареи. Пациенты должны сразу информировать своего врача о возникновении диареи и немедленно начать соответствующее лечение.
При неадекватном лечении диареи может развиться состояние, угрожающее жизни больного, особенно, если диарея развилась на фоне нейтропении.
Пациентам с фебрильной нейтропенией (температура тела ≥ 38°С и количество нейтрофилов ≤1000/мкл) должно быть безотлагательно начато введение антибиотиков широкого спектра действия в условиях стационара.
Острый холинергический синдром, обычно возникающий во время введения препарата или в первые 24 часа после введения, быстро и эффективно купируется подкожным введением 0,25 мг атропина (соблюдать осторожность у больных с бронхиальной астмой).
Лекарственная форма препарата в качестве вспомогательного вещества содержит сорбитол, в связи с чем Иринотекан Плива-Лахема нельзя применять у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.
Во время лечения Иринотеканом Плива-Лахема и, по крайней мере, в течение трех месяцев после прекращения терапии, должны применяться надежные меры контрацепции.
При попадании Иринотекана Плива-Лахема на кожу или слизистые оболочки кожу следует немедленно промыть водой с мылом, слизистые оболочки просто водой.
Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения Иринотеканом Плива-Лахема головокружения и зрительных расстройств, которые развиваются в течение 24 часов после введения препарата. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для инфузий по 40 мг/ 2 мл, 100 мг/ 5 мл (20 мг/мл) во флаконе темного стекла с резиновой пробкой и алюминиевым колпачком типа "flip-off" с полипропиленовой крышкой желтого цвета (для 2 мл) или красного цвета (для 5 мл).
По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
Список Б.
Концентрат - при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте.
Разбавленный раствор – 48 часов при температуре не выше 25°С в защищенном от света месте или 24 часа при отсутствии защиты от света.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

43997

Производитель
Плива-Лахема А.О.

Карасек 1, 62133 Брно, Чешская Республика

Претензии потребителей направлять по адресу представительства в РФ
Представительство компании «Плива Хрватска д.о.о.»
117418 г. Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21

Представитель фирмы А.А. Гаврюшина

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

43997