МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001030-100517
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ИРИНОТЕКАН МЕДАК

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Иринотекан медак

Международное непатентованное наименование: иринотекан

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: иринотекана гидрохлорида тригидрат 20 мг

вспомогательные вещества: кислота молочная 0,9 мг, натрия гидроксид 0-0,25 мг (до pH 3,5 ± 0,2), сорбитол 45 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачная жидкость желтого цвета.

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 ферментом карбоксилэстеразой с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит по своей активности иринотекан в отношении очищенной топоизомеразы I и проявляет большую цитотоксичность по сравнению с иринотеканом в отношении ряда мышиных и человеческих опухолевых клеточных линий. Ингибирование ДНК-топоизомеразы I иринотеканом или SN-38 вызывает одноцепочечные повреждения ДНК, которые блокируют репликативную вилку ДНК, и обусловливает цитотоксическое

действие. Установлено, что цитотоксическая активность является зависимой от времени клеточного цикла, а именно специфична для фазы S.

In vitro иринотекан и SN-38 слабо распознавались Р-гликопротеином множественной лекарственной резистентности и обладали цитотоксичностью против доксорубицин - и винбластин - резистентных клеточных линий.

В опытах in vivo было показано, что иринотекан обладает широким спектром активности против мышиных опухолевых моделей (аденокарцинома протоков поджелудочной железы P03, аденокарцинома молочной железы MA16/C, аденокарцинома толстой кишки C38, C51) и против ксенотрансплантатов опухолей человека (аденокарцинома толстой кишки Co-4, аденокарцинома молочной железы Mx-1, аденокарцинома желудка ST-15 и SC-16). Иринотекан также активен в отношении опухолей, экспрессирующих Р-гликопротеин множественной лекарственной резистентности (винкристин - и доксорубицин - резистентные лейкемии P388).

Помимо противоопухолевой активности, наиболее актуальным фармакологическим эффектом иринотекана является подавление ацетилхолинэстеразы.

Пациенты со сниженной активностью уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы 1A1 (УГТ1А1):

УГТ1А1 участвует в метаболической инактивации активного метаболита иринотекана SN-38 с образованием неактивного метаболита SN-38 глюкоронида (SN-38G). Ген экспрессии УГТ1А1 является высокополиморфным, в связи с чем метаболическая активность между индивидуумами различна. Одна из специфических вариаций гена УГТ1А1 включает полиморфизм в промотерной области и известна как УГТ1А1*28 аллель. У пациентов с такой вариацией и с другими врожденными формами сниженной экспрессии УГТ1А1 (такими как синдром Криглера-Найара и синдром Жильбера) активность УГТ1А1 снижена. В настоящее время недостаточно данных, позволяющих сделать вывод о клинической значимочти генотипирония таких пациентов.

Фармакокинетика

Фармакокинетика иринотекана и SN-38 (его активного метаболита) была изучена в режиме 30-минутной внутривенной инфузии препарата в дозе 100-750 мг/м^2 один раз в три недели. Фармакокинетический профиль иринотекана не зависит от дозы. Среднее значение клиренса из плазмы составило 15 л/ч/м², объем распределения в стационарной фазе – 157 л/м². Иринотекан метаболизируется в основном в печени под действием фермента карбоксилэстеразы до метаболита SN-38.

Распределение препарата в плазме двух- или трехфазное. Средний период полувыведения препарата в плазме в первой фазе трехфазной модели составляет 12 минут, во второй фазе

- 2,5 часа, в последней фазе - 14,2 часа. Выведение SN-38 двухфазное, средний период полувыведения в заключительной фазе 13,8 часа. Максимальная плазменная концентрация иринотекана и SN-38 достигалась к концу внутривенной инфузии в рекомендованной дозе 350 мг/м^2 поверхности тела и составила в среднем 7,7 мкг/мл и 56 нг/мл соответственно; среднее значение площади под кривой (AUC) составило 34 мкг*час/мл and 451 нг*час/мл соответственно. В целом, отмечалась значительная вариабельность фармакокинетики SN-38 между индивидуумами.

Популяционный фармакокинетический анализ иринотекана, проведенный у пациентов с метастатическим колоректальным раком, леченных различными схемами терапии с использованием различных доз иринотекана в исследованиях II фазы, показал сходство фармакокинетических параметров в рамках трехкомпартментной модели с параметрами, наблюдавшимися в исследованиях I фазы. Экспозиция иринотекана и SN-38 увеличивается пропорционально введенной дозе иринотекана; их фармакокинетика не зависит от количества предыдущих циклов и схемы введения.

In vitro связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 65% для иринотекана и 95% для SN-38.

Фармакокинетические исследования подтвердили отсутствие влияния фторурацила и кальция фолината на фармакокинетику иринотекана.

Исследования массового баланса и метаболизма с использованием меченого радиоактивным углеродом (C14) иринотекана показали, что более 50 % введенного внутривенно препарата выводится в неизмененном виде: 33 % с калом в основном с желчью, и 22 % с мочой.

Существуют 2 пути метаболизма иринотекана, через каждый из которых проходит по меньшей мере 12 % введенной дозы:

- Гидролизирование карбоксилэстеразой с образованием активного метаболита SN-38. Выведение SN-38 происходит в основном через глюкуронирование и далее желчную и почечную экскрецию (менее 0,5% введенной дозы иринотекана). SN-38 глюкоронид, вероятно, затем гидролизируется в кишечнике.
- Окисление, опосредованное фермантами цитохрома P450 3A, приводящее к открытию внешнего кольца пиперидина с образованием APC (производное аминопентановой кислоты) и NPC (первичное производное амина).

В плазме крови наибольшая доля иринотекана находится в неизмененном виде, затем следуют APC, SN-38 глюкуронид и SN-38, из которых только SN-38 обладает существенной цитотоксической активностью.

У пациентов с билирубинемией (концентрация билирубина превышает верхнюю гранизу нормы в 1,5-3,0 раз) клиренс иринотекана снижен приблизительно на 40 %. У таких пациентов после введения дозы иринотекана 200 мг/м² концентрация препарата в плазме крови сравнима с концентрацией после введения дозы 350 мг/м² у онкологических пациентов с нормальными параметрами печени.

Показания к применению

Иринотекан медак предназначен для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком ободочной и прямой кишки:

- в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом у больных, ранее не получавших химиотерапию;
- в монотерапии у больных с прогрессированием болезни после проведения стандартной противоопухолевой терапии.

Противопоказания

- Хронические воспалительные заболевания кишечника и/или нарушение кишечной проходимости
- Выраженная гиперчувствительность к иринотекану или любому другому компоненту препарата в анамнезе;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Концентрация билирубина в сыворотке крови, превышающая более чем в 3 раза верхнюю границу нормы
- Выраженное угнетение костномозгового кроветворения;
- Общее состояние пациента, оцениваемое по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >2;
- Одновременное применение с вакциной желтой лихорадки;
- 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), гиповолемия, склонность к тромбозам и тромбоэмболиям, пожилой возраст.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные об использовании иринотекана у беременных женщин отсутствуют.

В исследованиях на животных было показано, что иринотекан обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием. Применение иринотекана во время беременности противопоказано.

Грудное вскармливание

В опытах на лактирующих крысах меченый изотопом углерода С14 иринотекан был обнаружен в молоке. Неизвестно, проникает ли иринотекан в грудное молоко у человека. Ввиду потенциально возможных негативных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, на время лечения иринотеканом грудное кормление должно быть прекращено.

Способ применения и дозы

Препарат применяют внутривенно инфузионно.

При выборе дозы и режима введения следует обращаться к специальной литературе.

Перед применением препарат необходимо разбавить как описано далее, применять сразу же после приготовления раствора.

Лечение препаратом должно проводиться только у взрослых пациентов.

Лечение должен проводить врач, имеющий опыт проведения химиотерапии.

Рекомендуемые дозы

В режиме монотерапии (у леченых ранее пациентов) Иринотекан медак применяется в рекомендуемой дозе 125 мг/м^2 поверхности тела еженедельно в течение 4 недель в виде 90-минутной внутривенной инфузии с перерывом в 2 недели, или в дозе 350 мг/м^2 в виде часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

В составе комбинированной химиотерапии с фторурацилом и кальция фолинатом (у пациентов без предшествующего лечения) доза препарата Иринотекан медак при введении путем инфузии длительностью от 30 до 90 мин составляет при еженедельном введении 125 мг/м^2, при введении 1 раз в 2 недели - 180 мг/м^2 перед введением фторурацила и кальция фолината. Дозы и режим введения фторурацила и кальция фолината подробно описаны в специальной литературе.

Рекомендации по коррекции дозы

Снижение начальной дозы препарата Иринотекан медак от 125 мг/м^2 до 100 мг/м^2 и от 350 мг/м^2 до 300 мг/м^2 в режиме монотерапии, а также снижение дозы от 125 мг/м^2 до 100 мг/м^2 и от 180 мг/м^2 до 150 мг/м^2 в режиме комбинированной терапии может быть

рекомендовано у пациентов в возрасте 65 лет и старше, при предшествующей экстенсивной лучевой терапии, при показателе общего состояния пациента, равного 2, при повышенной концентрации билирубина в крови.

Иринотекан должен назначаться только после купирования всех побочных явлений до степени 0 или 1 по градации NCI-CTC (Общие критерии токсичности Национального Института рака США). Введение препарата Иринотекан медак не следует проводить до тех пор, пока количество нейтрофилов в периферической крови не превысит 1500 клеток/мкл крови, и пока не будут полностью купированы такие осложнения, как тошнота, рвота и особенно диарея. В начале каждого очередного введения используемых в терапии препаратов дозу иринотекана, и если необходимо фторурацила, следует снизить в соответствии с наиболее выраженными побочными явлениями, наблюдавшимися при предшествующем введении. Введение препарата до разрешения всех побочных явлений можно отложить на 1-2 недели. В случае, если на фоне лечения развивается выраженное угнетение костно-мозгового кроветворения (количество нейтрофилов менее 500/мкл крови, и/или количество лейкоцитов менее 1000/мкл крови, и/или количество тромбоцитов менее 100000/мкл), или фебрильная нейтропения (количество нейтрофилов 1000/мкл и менее в сочетании с повышением температуры тела более 38 °С), или инфекционные осложнения, или тяжелая диарея, или другая негематологическая токсичность 3-4 степени, последующие дозы препарата, и при необходимости фторурацила, следует снизить на 15-20%.

Продолжительность лечения

Лечение иринотеканом продолжают до появления объективных признаков прогрессирования злокачественного опухолевого заболевания или развития неконтролируемой токсичности. При появлении таких признаков терапию препаратом Иринотекан медак следует прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты со сниженной функцией печени

При монотерапии начальная доза иринотекана у пациентов, имеющих функциональное состояние ≤2 по классификации ВОЗ, определяется в зависимости от уровня билирубина в крови (до 3-кратного превышения значения верхней границы нормы (ВГН)). У данной группы пациентов с гипербилирубинемией и протромбиновым временем, превышающим нормальное значение на 50 %, скорость выведения иринотекана снижена, в связи с чем повышен риск гематотоксичности. Поэтому у пациентов данной группы необходимо еженедельно проводить полный анализ крови.

- Для пациентов, у которых уровень билирубина превышает ВГН не более чем в 1,5 раза, рекомендуемая доза иринотекана составляет 350 мг/м^2.
- Для пациентов, у которых уровень билирубина превышает ВГН в 1,5-3,0 раз, рекомендуемая доза иринотекана составляет 200 мг/м^2.
- Пациентам, у которых уровень билирубина превышает ВГН более чем в 3 раза, назначать лечение иринотеканом не следует.

Данные о пациентах со сниженной функцией печени, проходивших комбинированное лечение с применением иринотекана, отсутствуют.

Пациенты со сниженной функцией почек

Применение иринотекана у пациентов с почечной недостаточностью не рекомендовано, поскольку исследования в этой группе не проводились.

Пожилые пациенты

Специальные исследования фармакокинетики у пожилых пациентов не проводились. Однако подбор дозы для данной группы следует проводить с осторожностью в связи с часто проявляющимся снижением интенсивности биологических функций.

Приготовление раствора для инфузий

Приготовление раствора для инфузий препарата Иринотекан медак должно проводиться в асептических условиях.

Если во флаконах или растворе для инфузий после его приготовления присутствует осадок, препарат следует утилизировать в соответствии со стандартной процедурой утилизации цитотоксических веществ.

В асептических условиях с помощью калиброванного шприца отбирают из флакона необходимое количество препарата Иринотекан медак концентрат для приготовления раствора для инфузий, и переносят в инфузионный контейнер, содержащий 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций или 5 % раствора декстрозы для инъекций. Полученный раствор для инфузий следует тщательно перемешать вручную вращательными движениями.

Приготовление раствора препарата Иринотекан медак и другие манипуляции следует проводить с осторожностью. В случае необходимости использовать очки, маску и перчатки.

С микробиологической точки зрения, раствор для инфузий должен быть использован сразу после приготовления.

Раствор, приготовленный с соблюдением правил асептики, может быть использован в течение 6 часов в случае хранения при комнатной температуре, или в течение 24 часов в случае хранения при температуре 2 - 8 °С.

Утилизация:

Все предметы, использованные для приготовления раствора препарата и его применения, весь неиспользованный приготовленный и неприготовленный препарат, все использованные материалы и отходы должны быть утилизированы в соответствии со стандартными операционными процедурами по обращению с цитотоксическими препаратами, принятыми в лечебном учреждении.

Препарат предназначен только для однократного применения.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций представлена в соответствии со следующей классификацией:

Очень часто	≥ 10 %
Часто	≥ 1 % и < 10 %
Нечасто	≥ 0,1 % и < 1 %
Редко	≥ 0,01 % и < 0,1 %
Очень редко	< 0,01 %
Частота неизвестна	невозможно определить основе имеющихся данных

Со стороны системы кроветворения: *очень часто* – нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Нейтропения наблюдалась у 78,7 % пациентов при монотерапии (при комбинированной химиотерапии у 82,5 %), в том числе у 22,6 % больных она была выраженной (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мкл). Нейтропения была обратимой и не носила кумулятивный характер. Полное восстановление количества нейтрофилов обычно наступало на 22-й день при применении препарата в монотерапии и на 7-8 день при применении препарата в составе комбинированной химиотерапии. Лихорадка в сочетании с выраженной нейтропенией была отмечена у 6,2 % и 3,4 % пациентов соответственно. Инфекционные осложнения при монотерапии наблюдались у 10,3 % пациентов, у 5,3 % пациентов они сочетались с выраженной нейтропенией.

При применении препарата в монотерапии умеренная анемия развивалась у 58,7 % пациентов. При применении препарата в составе комбинированной химиотерапии анемия наблюдалась у 97,2 % пациентов.

При применении препарата в монотерапии тромбоцитопения (< 100 000 клеток/мкл) наблюдалась у 7,4 % пациентов (при комбинированной химиотерапии у 32,6 % пациентов). При применении препарата в составе комбинированной химиотерапии

выраженной тромбоцитопении не наблюдалось. Количество тромбоцитов восстанавливается к 22 дню.

Наблюдался один случай тромбоцитопении в сочетании с образованием антитромбоцитарных антител.

Также отмечались случаи артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений (включая стенокардию, тромбоз артерий, инсульт, нарушения мозгового кровообращения, тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболию сосудов нижних конечностей, остановку сердца, инфаркт миокарда, ишемию сердечной мышцы, нарушение кровообращения в периферических сосудах, тромбоэмболию легочной артерии, внезапную смерть, тромбофлебит, тромбоз, сосудистые нарушения).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, анорексия, мукозиты, запоры, кандидоз желудочно-кишечного тракта, икота.

Сообщалось о редких случаях развития псевдомембранозного колита, кишечной непроходимости, кровотечений из желудочно-кишечного тракта, перфорации кишечника, повышения активности амилазы или липазы. Диарея, возникающая позже чем через 24 часа после применения иринотекана (отсроченная диарея), является дозолимитирующим токсическим эффектом препарата.

При применении препарата в монотерапии тяжелая диарея наблюдалась у 20 % пациентов (при комбинированной терапии у 13,1 %). Среднее время до появления первого жидкого стула после введения препарата составило 5 дней.

При применении препарата в монотерапии приблизительно у 10 % пациентов, применявших противорвотные средства, имели место выраженные тошнота и рвота.

При применении препарата в составе комбинированной химиотерапии выраженные тошнота и рвота наблюдались реже: у 2,1 % и 2,8 % пациентов соответственно.

Острый холинергический синдром, проявляющийся такими симптомами как ранняя диарея (диарея, возникающая в течение 8 часов после введения иринотекана), боли в животе, конъюнктивит, ринит, снижение артериального давления, брадикардия, вазодилатация, усиленная перистальтика кишечника, усиленное потоотделение, озноб, недомогание, головокружение, расстройство зрения, миоз, слезотечение, слюнотечение, наблюдался у 9 % пациентов, получавших иринотекан в монотерапии, и у 1,4 % больных при комбинированной химиотерапии. Все эти симптомы исчезали после введения атропина.

Со стороны нервной системы: непроизвольные мышечные подергивания или судороги, парестезии, астения, нарушение походки, спутанность сознания, головная боль.

Со стороны органов дыхания: одышка, легочные инфильтраты, ринит.

Аллергические реакции: *редко* – кожная сыпь, кожные проявления, анафилактический шок и анафилактоидные реакции.

Прочие: алопеция, лихорадка, преходящие нарушения речи, местные реакции, транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, концентрации билирубина, креатинина и азота мочевины в сыворотке крови, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, снижение массы тела, боли, дегидратация, гиповолемия, сепсис, обморочные состояния, сердечно-сосудистые расстройства, инфекции мочеполовой системы, боль в области грудной клетки, синдром лизиса опухоли. В редких случаях наблюдалось нарушение функции почек и развитие острой почечной недостаточности, гипотонии или недостаточности кровообращения у пациентов, перенесших эпизоды обезвоживания, связанного с диареей и/или рвотой или у пациентов с сепсисом.

Нежелательные эффекты, возникающие на фоне комбинированной терапии иринотеканом и капецитабином (дополнительно к тем, которые обычно наблюдаются при применении капецитабина в монотерапии или возникающие чаще при комбинированной терапии, чем при монотерапии капецитабином): тромбоз/тромбоэмболии, реакции гиперчувствительности, ишемия/инфаркт миокарда, фебрильная нейтропения.

Передозировка

Имеются сообщения о передозировке при применении доз, превышающих рекомендуемые терапевтические дозы до двух раз и способных оказаться смертельными. Наиболее значительными из известных побочных эффектов были тяжелые формы нейтропении и диареи.

Антидот неизвестен.

Необходимо предпринимать максимум поддерживающих мер для предотвращения обезвоживания, вызванного диареей, и лечения всех типов инфекционных осложнений.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Возможно взаимодействие между иринотеканом и мышечными релаксантами. 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.

Несколько исследований показали, что совместное применение с иринотеканом индукторов CYP3A (таких как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) приводит к снижению концентрации иринотекана, SN-38 и SN-38 глюкуронида в плазме и уменьшает фармакодинамический эффект. Результатом совместного применения таких противосудорожных препаратов было снижение площади под кривой (AUC) SN-38 и SN-38 глюкуронида на 50 % и больше. Помимо индукции ферментов цитохрома P450 3A, роль в снижении концентрации в плазме иринотекана и его метаболитов может играть усиленное глюкуронирование и усиленная экскреция желчи.

В исследовании было показано, что совместное применение кетоконазола приводит к снижению AUC основного окислительного метаболита APC на 87 % и к увеличению AUC SN-38 на 109 % в сравнении со случаем применения одного только иринотекана.

При совместном применении с препаратами, являющимися ингибиторами (например, кетоконазол) или индукторами (такими как рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) метаболизма CYP3A4 необходимо соблюдать осторожность. Совместное назначение иринотекана с ингибиторами/индукторами этого пути метаболизма может изменять метаболизм иринотекана и, следовательно, должно избегаться.

В небольшом фармакокинетическом исследовании (n = 5) иринотекан в дозе 350 мг/м^2 применялся совместно со Зверобоем продырявленным (Hypericum perforatum) 900 mg, при этом наблюдалось снижение на 42 % концентрации в плазме активного метаболита иринотекана SN-38. Зверобой продырявленный снижает концентрацию SN-38 в плазме. Следовательно, препараты Зверобоя продырявленного не следует назначать совместно с иринотеканом.

Применение фторурацила / кальция фолината в схемах комбинированной терапии с иринотеканом не изменяет фармакокинетику иринотекана.

Совместное применение иринотекана с атазанавира сульфатом, являющимся ингибитором ферментов CYP3A4 и UGT1A1, может вызвать повышение концентрации в плазме крови активного метаболита иринотекана SN-38, что необходимо принимать во внимание врачу при совместном назначении этих препаратов.

Взаимодействия, характерные для всех цитотоксических препаратов

У пациентов с опухолевыми заболеваниями обычной практикой является применение антикоагулянтов ввиду повышенного риска развития тромботических явлений. В случае назначения антагонистов витамина К необходимо более часто контролировать значение Международного Нормализованного Отношения (МНО) вследствие узкого терапевтического окна таких препаратов, высокой внутрииндивидуальной вариабельности

способности к тромбообразованию и возможности взаимодействия между пероральными антикоагулянтами и препаратами противоопухолевой терапии.

Совместное применение противопоказано:

– вакцина желтой лихорадки вследствие риска развития системной реакции на вакцины с летальным исходом.

Совместное применение не рекомендуется:

– живые ослабленные вакцины (кроме вакцины желтой лихорадки) вследствие риска развития системных заболеваний (например, инфекций) с возможным летальным исходом. Этот риск повышен у пациентов, иммунитет которых уже ослаблен основным заболеванием. При возможности следует использовать инактивированные вакцины (например, против полиомиелита).
– фенитоин: риск обострения судорог вследствие снижения абсорбции фенитоина в желудочно-кишечном тракте при совместном применении с цитотоксическими препаратами.

Следует применять с осторожностью:

– циклоспорин, такролимус: значительная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.

Отсутствуют данные, подтверждающие влияние цетуксимаба на профиль безопасности иринотекана и наоборот.

В одном исследовании концентрация иринотекана была сходной у пациентов, которым применялась комбинация иринотекан / фторурацил / кальция фолинат, и у пациентов, которым которым применялась эта комбинация препаратов в сочетании с бевацизумабом. У части пациентов (около 30 в каждом рукаве исследования) анализировалась концентрация SN-38, активного метаболита иринотекана, и оказалась в среднем на 33 % выше у пациентов, которым применялось сочетание с бевацизумабом, по сравнению с пациентами, получавшими только иринотекан / фторурацил / кальция фолинат. Ввиду высокой вариабельности между пациентами и ограниченным числом проанализированных проб остается неясным, было ли повышение концентрации SN-38 вызвано бевацизумабом. У пациентов, получавших комбинацию с бевацизумабом, было отмечено незначительное увеличение числа случаев диареи и лейкопении, и случаев снижения дозировки иринотекана.

Пациентам, у которых развивается тяжелая диарея, лейкопения или нейтропения при совместном применении бевацизумаба и иринотекана требуется коррекция дозы иринотекана в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Способ применения и дозы».

Специальное исследование лекарственного взаимодействия продемонстрировало отсутствие значимого влияния бевацизумаба на фармакокинетику иринотекана и его активного метаболита SN-38. Однако, это не исключает риска увеличения токсичности вследствие фармакологических свойств этих препаратов.

Несовместимость

Иринотекан не следует смешивать с другими препаратами и веществами за исключением указанных в разделе «*Приготовление раствора для инфузий*».

Особые указания

Использование иринотекана должно проводиться только в отделениях, специализирующихся в области проведения цитотоксической терапии.

Лечение Иринотеканом медак должен осуществлять врач, имеющий опыт применения цитотоксических препаратов.

В случае контакта препарата в виде концентрата или приготовленного раствора для инфузий с кожей, место контакта необходимо сразу же тщательно промыть водой с мылом. В случае контакта препарата со слизистой оболочкой ее необходимо сразу же тщательно промыть водой.

При использовании препарата Иринотекан медак должны соблюдаться все инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов.

В следующих случаях иринотекан должен назначаться только после оценки ожидаемого соотношения пользы проводимого лечения и возможного риска:

- лечение пациентов с факторами риска, особенно тех, у которых показатель функционального состояния = 2 (по классификации ВОЗ).
- в некоторых редких случаях, когда пациенты не склонны соблюдать рекомендации по борьбе с побочными реакциями (что необходимо в случаях как срочной так и продолжительной противодиарейной терапии в комбинации с обильным приемом жидкости во время приступа отложенной диареи). Для таких пациентов рекомендуется строгое наблюдение в условиях стационара.

В случае монотерапии иринотеканом его обычно назначают каждые 3 недели. Однако тем пациентам, за которыми требуется усиленное наблюдение, и тем, которые подвержены особому риску развития тяжелой нейтропении, возможно назначение препарата 1 раз в неделю.

Отложенная диарея

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития отложенной диареи, которая может проявляться спустя более 24 часов после введения иринотекана, а также в любое

другое время перед следующим циклом. В случае монотерапии среднее время первого появления жидкого стула приходилось на 5 день после введения иринотекана. Пациенты должны безотлагательно известить своего лечащего врача о возникновении диареи и немедленно начать соответствующее лечение.

К группам повышенного риска развития диареи относятся пациенты, предварительно прошедшие абдоминальную/тазовую лучевую терапию, пациенты с гиперлейкоцитозом перед началом терапии; пациенты с показателем функционального состояния ≥2 по шкале ВОЗ, а также женщины. При неправильном лечении диарея может представлять угрозу для жизни, особенно если пациент страдает сопутствующей нейтропенией.

При первых признаках жидкого стула пациент должен начать потреблять большое количество растворов, содержащих электролиты, а также ему необходимо немедленно начать адекватное противодиарейное лечение. Такое лечение должно быть назначено в том же клиническом отделении, где был назначен иринотекан. Сразу после выписки из больницы пациенты должны приобрести прописанные препараты, чтобы сразу же начать лечение диареи в случае ее проявления. Кроме того, в случае проявления диареи они должны сообщить своему лечащему врачу или клиническому отделению, где был назначен иринотекан.

В настоящее время рекомендуемое противодиарейное лечение заключается в приеме высоких дозировок лоперамида (4 мг на первый прием, затем по 2 мг каждые 2 часа). Это лечение должно продолжаться в течение 12 часов после последнего эпизода жидкого стула, и не должно быть изменено. Ни в коем случае нельзя применять лоперамид в данной дозировке в течение более 48 часов подряд в связи с риском развития паралитической непроходимости кишечника, также нельзя применять препарат менее 12 часов.

Помимо противодиарейного лечения, в профилактических целях следует применять антибиотики широкого спектра действия, если диарея сопровождается острой нейтропенией (количество нейтрофилов <500 клеток/мм^3).

Помимо лечения антибиотиками, в следующих случаях для лечения диареи рекомендуется госпитализация:

- Диарея сопровождается лихорадкой,
- Тяжелая форма диареи (требующая внутривенной гидратации),
- Диарея длится более 48 часов после начала высокодозной терапии лоперамидом.

Лоперамид не следует назначать в профилактических целях, даже пациентам, у которых наблюдалась отложенная диарея в предыдущих циклах лечения.

Для пациентов, перенесших тяжелую форму диареи, рекомендуется снижение дозировки на последующих циклах лечения в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Способ применения и дозы».

Гематологические аспекты

При лечении иринотеканом рекомендуется еженедельное проведение развернутого анализа крови с подсчетом форменных элементов. Пациенты должны быть предупреждены о риске развития нейтропении и значимости лихорадки. Фебрильная нейтропения (температура тела > 38 °С и количество нейтрофилов ≤ 1000 клеток/мм^3) требует срочной госпитализации и проведения внутривенного лечения антибиотиками широкого спектра действия в условиях стационара.

У пациентов, перенесших тяжелые гематологические нарушения, рекомендуется снижение дозировки препарата при последующем введении в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Способ применения и дозы».

У пациентов с тяжелой формой диареи повышен риск развития инфекций и гематологической токсичности. У таких пациентов должен проводиться развернутый клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови.

Пациенты, гомозиготные по аллелям 28 и 6 гена уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ1А1)

Пациенты с синдромом Криглера – Найяра (1 и 2 типов) и гомозиготных по УГТ1А1*28 и/или УГТ1А1*6 (синдром Жильбера) подвержены повышенному риску развития гематологической токсичности 3 и 4 степени после применения иринотекана в средних и высоких дозах (>150 мг/м²). Связь между УГТ1А1 генотипом и возникновением вызванной иринотеканом диареи не установлена.

Пациентам, гомозиготным по аллелям 28 и 6 гена УГТ1А1 следует назначать обычную стартовую дозу иринотекана. Однако, у таких пациентов следует контролировать гематологическую токсичность. У пациентов, демонстрировавших гематологическую токсичность при предшествующем лечении, следует рассмотреть вопрос снижения стартовой дозы препарата. Для пациентов данной популяции нет четких рекомендаций по снижению дозы, коррекцию дозы препарата следует проводить на основании индивидуальной переносимости лечения.

Печеночная недостаточность

Перед началом лечения, а также перед началом каждого цикла необходимо проводить исследование функции печени.

У пациентов с уровнем билирубина, превышающим ВГН в 1,5-3 раза, необходимо еженедельно проводить развернутый анализ крови с подсчетом форменных элементов в

связи со сниженным клиренсом иринотекана, что повышает риск развития гематологической токсичности у пациентов данной группы. Если уровень билирубина у пациента превышает ВГН более чем в 3 раза, применение иринотекана противопоказано.

Тошнота и рвота

Перед каждым введением иринотекана рекомендуется проведение профилактического лечения с использованием противорвотных препаратов. Сообщалось о частых случаях проявления тошноты и рвоты. Пациенты, у которых на фоне отложенной диареи появляется рвота, должны быть как можно скорее госпитализированы для проведения соответствующего лечения.

Острый холинергический синдром

В случае развития острого холинергического синдрома (характеризуется ранней диареей и рядом других симптомов, таких как повышенное потоотделение, спастические боли в животе, миоз, обильное слюноотделение) при отсутствии противопоказаний показано применение атропина сульфата (0,25 мг подкожно). Особые меры предосторожности следует соблюдать при лечении пациентов с астмой. Для пациентов, перенесших острый и тяжелый холинергический синдром, при последующих введениях иринотекана рекомендуется профилактическое применение атропина сульфата.

Расстройства дыхательной системы

При применении иринотекана нечасто возможно развитие интерстициальных поражений легких, проявляющихся в виде легочных инфильтратов. Интерстициальные поражения легочной ткани могут приводить к летальному исходу. К факторам риска, вероятно связанным с интерстициальными поражениями легких, относятся применение пневмотоксичных препаратов, лучевой терапии и колониестимулирующих факторов. За пациентами с факторами риска следует осуществлять тщательное наблюдение на предмет наличия респираторных симптомов до и во время терапии иринотеканом.

Экстравазация

Несмотря на отсутствие информации о раздражающих свойствах иринотекана, следует проявлять осторожность с целью предупреждения экстравазации; место введения следует контролировать на предмет признаков воспаления. В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение. Оставшуюся дозу препарата следует ввести в другую вену. Рекомендуется промывание места экстравазации и наложение льда.

Пожилые пациенты

В связи с высокой вероятностью снижения биологических функций, особенно функции печени, пациентам данной группы следует тщательно подбирать дозировку иринотекана. За пациентами данной группы требуется осуществлять тщательное наблюдение.

Пациенты хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и/или с кишечной непроходимостью

Пациентам данной группы не должно проводиться лечение иринотеканом до устранения кишечной непроходимости.

Пациенты с почечной недостаточностью

Исследования в этой группе пациентов не проводились.

Нарушения со стороны сердца

Сообщалось о случаях ишемии миокарда после терапии иринотеканом, в основном у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, факторами риска развития сердечных заболеваний, а также у пациентов, получавших ранее химиотерапию цитотоксическими препаратами (см. раздел «Побочное действие). Соответственно, пациентам с известными факторами риска должно быть обеспечено тщательное наблюдение, кроме того, по возможности должны быть приняты меры для минимизации управляемых факторов риска (таких как курение, повышенное артериальное давление, гиперлипидемия).

Иммуносупрессия / повышенная чувствительность к инфекциям

Введение живой или ослабленной вакцины пациентам со сниженным иммунным статусом вследствие лечения противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами, включая иринотекан, может привести к развитию серьезных или фатальных инфекций. Необходимо избегать использования живой вакцины у больных, получающих лечение иринотеканом. Убитые или инактивированные вакцины могут применяться, однако ответ на такие вакцины может быть ослаблен.

Другие группы пациентов

Поскольку Иринотекан медак содержит сорбитол, препарат нельзя применять у пациентов с редкой наследственной непереносимостью фруктозы.

Нечасто сообщалось о развитии почечной недостаточности, снижения артериального давления или недостаточности кровообращения у пациентов со случаями обезвоживания, вызванного диареей и/или рвотой, или сепсиса.

Совместное применение с иринотеканом сильных ингибиторов (например, кетоконазол) или индукторов (например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин,

препараты зверобоя продырявленного) цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) может нарушать метаболизм иринотекана и должно избегаться.

Фертильность

Женщины детородного возраста и мужчины должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения иринотеканом и в течение по меньшей мере 3 месяцев после его окончания. В случае наступления беременности женщины должны сразу сообщить об этом своему лечащему врачу. Данные о воздействии иринотекана на детородную функцию у людей отсутствуют. Имеются данные о влиянии иринотекана на детородную функцию у потомства у животных.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациенты должны быть предупреждены о возможном головокружении или расстройствах зрения, которые могут развиваться в течение 24 часов после применения иринотекана. При появлении данных симптомов пациентам следует воздержаться от управления автомобилем и использования оборудования.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20мг/мл.

По 2 мл (40 мг), 5 мл (100 мг) или 15 мл (300 мг) во флаконе из коричневого стекла, укупоренном резиновой пробкой и обжатом алюминиевым колпачком с полимерной защитной крышкой.

Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы:

Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ

Ам Фармапарк 06861 Дессау-Росслау, Германия / Am Pharmapark 06861 Dessau-Rosslau, Germany

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку и выпускающий контроль качества:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия /

Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ

ООО «КорФарма»

121087 Москва, ул. Барклая, д.6, стр. 5, оф. 417

Тел.(факс) (495)-971-3291

Представитель фирмы А.М. Тимаков