

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата**Иринотел****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Иринотел**Международное непатентованное или группировочное наименование:** иринотекан**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий**Состав**

1 мл концентрата содержит:

Действующее вещество:

Иринотекана гидрохлорида тригидрат 20,0 мг

Вспомогательные вещества:

Сорбитол 45,0 мг

Молочная кислота 0,9 мг

Хлористоводородная кислота q.s. для корректировки значения pH

Натрия гидроксид q.s. для корректировки значения pH

Вода для инъекций q.s. до 1 мл

Описание

Прозрачный раствор светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; ингибиторы топоизомеразы I.**Код АТХ:** L01CE02**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Иринотел, концентрат для приготовления раствора для инфузий, является противоопухолевым средством, представителем класса ингибиторов топоизомеразы I.

Иринотекана гидрохлорида тригидрат — это производное камптотецина. Камптотецины взаимодействуют специфически с топоизомеразами I, которые ослабляют торсионное напряжение в ДНК путем внесения одноцепочечных разрывов с последующим восстановлением. Иринотекана гидрохлорида тригидрат и его активный метаболит SN-38 связываются с комплексом топоизомеразы I — ДНК и предотвращают повторное лигирование этих одноцепочечных разрывов. Современные исследования показывают, что

цитотоксичность иринотекана гидрохлорида тригидрата обусловлена повреждением двухцепочечной ДНК, возникающим в процессе ее синтеза при взаимодействии ферментов репликации с тройным комплексом, образованным под действием топоизомеразы I, ДНК и либо иринотекана гидрохлорида тригидрата, либо SN-38. Клетки млекопитающих не могут эффективно восстанавливать эти двухцепочечные разрывы.

Иринотекана гидрохлорида тригидрат выступает в качестве водорастворимого предшественника липофильного метаболита SN-38, который примерно в 1000 раз более эффективно, чем иринотекана гидрохлорид тригидрат, угнетает активность топоизомеразы I, выделенной из клеток опухолей человека и грызунов. Однако точных данных о воздействии SN-38 на активность иринотекана гидрохлорида тригидрата нет. Как иринотекана гидрохлорида тригидрат, так и SN-38 существуют в активной форме лактона и в неактивной форме аниона гидроксикислоты. Сдвиг pH в кислую сторону способствует образованию лактона, тогда как более щелочная среда благоприятствует образованию аниона гидроксикислоты.

Введение иринотекана гидрохлорида тригидрата демонстрировало противоопухолевое действие на злокачественные образования (характерные для грызунов) у мышей и ксенотрансплантаты карциномы человека различных гистологических типов.

Иринотекана гидрохлорида тригидрат является неконкурентным ингибитором ацетилхолинэстеразы, и его применение сопровождается холинергическим синдромом (см. раздел «Побочное действие»).

Клиническая эффективность

Эффективность иринотекана гидрохлорида тригидрата подтверждена двумя рандомизированными открытыми контролируемые международными клиническими исследованиями применения в качестве терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом и тремя многоцентровыми открытыми исследованиями применения в виде монотерапии в случае неэффективности терапии первой линии.

Фармакокинетика

Абсорбция

В рекомендуемом диапазоне доз 50–350 мг/м² AUC иринотекана гидрохлорида тригидрата линейно увеличивается с увеличением дозы; AUC SN-38 увеличивается менее, чем пропорционально дозе. Максимальные концентрации активного метаболита SN-38 обычно наблюдаются в течение 1 часа после окончания 90-минутной инфузии иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Фармакокинетические параметры иринотекана гидрохлорида тригидрата и SN-38 после 90-минутной инфузии в дозах 125 и 340 мг/м², определенных в двух клинических исследованиях у пациентов с солидными опухолями, обобщены в таблице 1.

Таблица 1. Резюме средних ($\pm$ стандартное отклонение) фармакокинетических параметров иринотекана гидрохлорида тригидрата и SN-38 у пациентов с солидными опухолями

	Иринотекана гидрохлорида тригидрат					SN-38		
Доза (мг/м ²)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₀₋₂₄ (нг×ч/мл)	t _{1/2} (ч)	V _{area} (л/м ²)	CL (л/ч/м ²)	C _{max} (нг/мл)	AUC ₀₋₂₄ (нг×ч/мл)	t _{1/2} (ч)
125 (n = 64)	1660 $\pm$ 797	10200 $\pm$ 3270	5,8 ^a $\pm$ 0,7	110 $\pm$ 48,5	13,3 $\pm$ 6,01	26,3 $\pm$ 11,9	229 $\pm$ 108	10,4 ^a $\pm$ 3,1
340 (n = 6)	3392 $\pm$ 874	20604 $\pm$ 6027	11,7 ^b $\pm$ 1,0	234 $\pm$ 69,6	13,9 $\pm$ 4,00	56,0 $\pm$ 28,2	474 $\pm$ 245	21,0 ^b $\pm$ 4,3

C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови;

AUC₀₋₂₄ — площадь под фармакокинетической кривой зависимости концентрации препарата в плазме крови от времени с момента времени 0 до 24 часов после окончания 90-минутной инфузии;

t_{1/2} — терминальный период полувыведения;

V_{area} — объем распределения во время терминальной фазы выведения;

CL — общий системный клиренс.

^a Образцы плазмы, собранные в течение 24 часов после окончания 90-минутной инфузии.

^b Образцы плазмы, собранные в течение 48 часов после окончания 90-минутной инфузии.

Из-за более длительного периода сбора данных эти значения обеспечивают более точное отражение терминального периода полувыведения иринотекана гидрохлорида тригидрата и SN-38.

Исследования *in vitro* показывают, что иринотекана гидрохлорида тригидрат демонстрирует умеренное связывание с белками плазмы крови (30–68 % связывания). SN-38 в высокой степени связывается с белками плазмы крови человека (примерно на 95 %). Основным белком плазмы, с которым преимущественно связывается иринотекана гидрохлорида тригидрат и SN-38, является альбумин.

Распределение

После внутривенной инфузии иринотекана гидрохлорида тригидрата у человека с различными злокачественными новообразованиями концентрации иринотекана гидрохлорида тригидрата в плазме снижаются мультиэкспоненциально со средним терминальным периодом полувыведения около 6–12 часов. Средний терминальный период

полувыведения активного метаболита SN-38 составляет 10–20 часов. В исследовании, в котором иринотекана гидрохлорида тригидрат вводили в дозах 100–750 мг/м² путем внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые три недели, терминальный период полувыведения из плазмы составлял 14,2 часа ± 7,7 часа для иринотекана гидрохлорида тригидрата и 13,8 часа ± 1,4 часа для SN-38.

Биотрансформация

Полное распределение иринотекана гидрохлорида тригидрата в организме человека до конца не изучено. Иринотекана гидрохлорида тригидрат подвергается интенсивному метаболическому преобразованию различными ферментными системами, в том числе эстеразами с образованием активного метаболита SN-38 и опосредованному уридин дифосфат-глюкуронил-трансферазой 1A1 (УГТ1A1) глюкуронированию SN-38 с образованием неактивного глюкуронидного метаболита SN-38G. Метаболическое преобразование иринотекана гидрохлорида тригидрата происходит преимущественно в печени.

Иринотекан также может подвергаться окислительному метаболизму, опосредованному CYP3A4, до нескольких фармакологически неактивных продуктов окисления, один из которых может гидролизироваться карбоксилэстеразой с высвобождением SN-38.

Иринотекан окисляется изоферментом 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4) с образованием двух относительно неактивных метаболитов, APC (7-этил-10-[4-N-(5-аминопентановая кислота)-1-пиперидино]-карбонилоксиамптитоттецина) и второстепенного метаболита, NPC (7-этил-10-(4-амино-1-пиперидино)) карбонилоксиамптитоттецина.

Элиминация

Распределение иринотекана гидрохлорида тригидрата в организме человека до конца не изучено. В исследованиях с участием пациентов с различными видами рака выведение иринотекана гидрохлорида тригидрата с мочой составляло 11–20 % от введенной дозы, для SN-38 составляло <1 %, и для глюкуронидного метаболита SN-38 составляло 3 %. Совокупное выведение иринотекана и его метаболитов (SN-38 и глюкуронидного метаболита SN-38) с желчью и мочой в течение 48 часов после приема иринотекана гидрохлорида тригидрата у двух пациентов варьировалось приблизительно от 25 % (100 мг/м²) до 50 % (300 мг/м²).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В исследованиях, в которых иринотекана гидрохлорида тригидрат вводили еженедельно, терминальный период полувыведения иринотекана гидрохлорида тригидрата составлял

6,0 часов у пациентов в возрасте 65 лет и старше и 5,5 часов у пациентов в возрасте до 65 лет. Нормализованная по дозе AUC_{0-24} для SN-38 у пациентов в возрасте не менее 65 лет была на 11 % выше, чем у пациентов в возрасте до 65 лет. Кинетические данные по схеме применения 1 раз в три недели у пожилых пациентов отсутствуют. Исходя из клинической токсичности, наблюдаемой при этом режиме дозирования, у пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуется применять более низкую начальную дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Печеночная недостаточность

Влияние тяжелой печеночной недостаточности на фармакокинетические свойства иринотекана гидрохлорида тригидрата и его метаболитов официально не изучалось. Среди пациентов с метастатическим колоректальным раком и известным опухолевым поражением печени (большинство пациентов) значения AUC иринотекана гидрохлорида тригидрата и SN-38 были несколько выше, чем значения у пациентов без метастазов в печень (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с нарушением функции печени клиренс иринотекана гидрохлорида тригидрата снижается, в то время как относительная концентрация активного метаболита SN-38 увеличивается. Величина этих эффектов пропорциональна степени нарушения функции печени, что определялось повышением концентрации общего билирубина и трансаминаз в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Почечная недостаточность

Влияние наличия почечной недостаточности на фармакокинетику иринотекана гидрохлорида тригидрата не оценивалось.

Фармакокинетика при комбинированной терапии

В клиническом исследовании фазы I с комбинированным применением иринотекана гидрохлорида тригидрата, фторурацила и кальция фолината у 26 пациентов с солидными опухолями распределение иринотекана гидрохлорида тригидрата существенно не изменялось. Однако при введении иринотекана гидрохлорида тригидрата с последующим введением фторурацила и кальция фолината значения C_{max} и AUC_{0-24} активного метаболита SN-38 были снижены (на 14 % и 8 % соответственно) по сравнению со значениями, регистрируемыми при введении иринотекана гидрохлорида тригидрата в качестве монотерапии. Формальные исследования лекарственного взаимодействия *in vivo* или *in vitro* для оценки влияния иринотекана гидрохлорида тригидрата на распределение фторурацила и кальция фолината не проводились.

Доклинические исследования

В доклинических исследованиях показано ~~клатогенное действие иринотекана~~ гидрохлорида тригидрата в тестах *in vitro* (клетки яичника китайского хомячка) и *in vivo* (микроядерный тест на мышах) в отсутствие мутагенности иринотекана и метаболита SN-38 в тесте Эймса *in vitro*. Наблюдались повышение частоты опухолей матки в 13-недельном исследовании у крыс, эмбриотоксическое и тератогенное действие у крыс и кроликов, а также способность проникать в грудное молоко и вызывать задержку постнатального развития у крыс. При многократном введении в дозе 20 мг/кг препарат вызывал атрофию мужских половых органов у грызунов и собак.

Кроме того, была выявлена антигенность препарата в исследованиях пассивной кожной анафилаксии у морских свинок и кроликов и активной системной анафилаксии у морских свинок.

Показания к применению

Препарат Иринотел предназначен для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком ободочной и прямой кишки:

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

Противопоказания

- гиперчувствительность к иринотекану или к любому другому компоненту препарата;
- хронические воспалительные заболевания кишечника и/или нарушения кишечной проходимости;
- выраженное угнетение костномозгового кроветворения;
- концентрация билирубина в сыворотке крови, превышающая более чем в 3 раза верхнюю границу нормы;
- общее состояние пациентов, оцениваемое по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) >2;
- одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст (данные по безопасности и эффективности у детей отсутствуют).

С осторожностью

Лучевая терапия (в анамнезе) на область брюшной полости или таза (высокий риск развития миелосупрессии), лейкоцитоз, пациенты женского пола (повышается риск развития диареи), почечная недостаточность (данные по безопасности отсутствуют), гиповолемия, повышенный риск венозных тромбоэмболических осложнений, пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациенткам детородного возраста следует исключить наличие беременности до начала применения иринотекана. Следует избегать беременности, если один из партнеров принимает иринотекан.

Пациенткам детородного возраста рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после завершения лечения, из-за потенциального генотоксического действия иринотекана.

Мужчинам, чьи партнерши способны к деторождению, рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 3 месяцев после завершения лечения, из-за потенциального генотоксического действия иринотекана.

Беременность

Адекватных хорошо контролируемых исследований применения иринотекана у беременных не проводилось. Иринотекан может приводить к повреждению плода при применении у беременных. (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Доклинические исследования»).

Применение иринотекана во время беременности противопоказано.

Лактация

Доступные данные ограничены и получены от одной пациентки. Уровни иринотекана и его активного метаболита SN-38 были измерены в грудном молоке одной пациентки. Воздействие на новорожденных детей/младенцев неизвестно. Из-за возможных серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время применения иринотекана (см. раздел «Фармакологические свойства», подраздел «Доклинические исследования»).

Способ применения и дозы

Препарат предназначен только для взрослых.

Препарат Иринотел применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации с фторурацилом и фолином кальция. При выборе дозы и режима введения следует обращаться к

специальной литературе. Препарат Иринотел вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 30 минут и не более 90 минут.

В режиме монотерапии препарат Иринотел применяется в дозе 125 мг/м² поверхности тела еженедельно в течение 4 недель в виде 90-минутной внутривенной инфузии с перерывом в 2 недели, а также 350 мг/м² в виде часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

В составе комбинированной химиотерапии с фторурацилом и кальция фолинатом доза препарата Иринотел составляет при еженедельном введении – 125 мг/м², при введении путем продолжительной инфузии 1 раз в 2 недели – 180 мг/м². Дозы и режим введения фторурацила и кальция фолината подробно описаны в специальной литературе.

При любой из предложенных схем применения препарата Иринотел терапию следует продолжать до тех пор, пока отмечается ответ на лечение или не наблюдается роста опухоли. Следует постоянно контролировать состояние пациента при развитии токсичности, которая не купируется снижением дозы препарата и поддерживающей терапией.

Рекомендации по модификации дозы

В режиме монотерапии снижение начальной дозы препарата Иринотел от 125 мг/м² до 100 мг/м² и от 350 мг/м² до 300 мг/м², а также снижение дозы от 125 мг/м² до 100 мг/м² и от 180 мг/м² до 150 мг/м² в режиме комбинированной терапии может быть рекомендовано пациентам в возрасте 65 лет и старше, при предшествующей экстенсивной лучевой терапии, при показателе общего состояния пациента, равного 2 по шкале ECOG, при повышенной концентрации билирубина в крови, при сопутствующем раке желудка.

При применении препарата Иринотел в комбинации с капецитабином у пациентов в возрасте 65 лет и старше, следует снизить дозу капецитабина до 800 мг/м² два раза в сутки, в соответствии с инструкцией по применению капецитабина. Также следует обратиться к рекомендациям по применению капецитабина в комбинированной терапии в специальной литературе.

Введение препарата Иринотел 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. Введение препарата до разрешения всех побочных явлений можно отложить на 1–2 недели. В случае если на фоне лечения развивается выраженное угнетение костномозгового 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 выше 38 °C), или инфекционные осложнения, или тяжелая диарея, или другая негематологическая токсичность 3-4 степени, последующие дозы препарата Иринотел и при необходимости фторурацила следует снизить на 15–20 %.

При появлении объективных признаков прогрессирования злокачественного новообразования или развитии неконтролируемой токсичности терапию препаратом Иринотел следует прекратить.

Пациенты с нарушением функции печени

При концентрации 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 пациента. При повышении концентрации билирубина более, чем в 3 раза, лечение препаратом Иринотел следует прекратить.

Пациенты с нарушением функции почек

Данные по безопасности и эффективности отсутствуют. Препарат необходимо применять с осторожностью. Препарат не рекомендуется пациентам, получающим гемодиализ.

Пациенты пожилого возраста

Какие-либо особенности применения препарата Иринотел у пожилых людей отсутствуют. Дозу препарата в каждом конкретном случае следует подбирать с осторожностью. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов в возрасте 65 лет и старше в связи с повышенным риском развития ранней диареи у данной группы пациентов.

Пациенты со сниженной активностью UGT1A1

Пациенты с вариантами UGT1A1 *28 или *6 (особенно гомозиготные) имеют повышенный риск возникновения побочных эффектов, таких как нейтропения и диарея. У гомозиготных пациентов следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы иринотекана (см. раздел «Особые указания»). Кроме того, *28 и *6 гомозиготные и гетерозиготные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет наличия нейтропении и диареи.

Для данной популяции пациентов нет четких рекомендаций по коррекции дозы и уменьшение дозы препарата следует проводить на основании индивидуальной переносимости лечения.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Иринотел у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

Раствор препарата Иринотел должен готовиться в асептических условиях.

Необходимое количество препарата следует разбавить в 250 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида и перемешать полученный раствор путем вращения контейнера или флакона. Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на прозрачность, наличие механических включений, осадка или изменение цвета. В случае их обнаружения, препарат должен быть утилизирован.

Раствор препарата Иринотел должен быть использован сразу же после разведения.

Если разведение выполнено с соблюдением правил асептики (например, в установке ламинарного воздушного потока), раствор препарата Иринотел может быть использован в течение 12 часов (включая время инфузии) в случае хранения при комнатной температуре, и в течение 24 часов после вскрытия флакона с концентратом при хранении при температуре 2 °С – 8 °С.

Побочное действие

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития нежелательных реакций определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица нежелательных реакций при применении иринотекана в качестве монотерапии

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$)	Очень редко ($<1/10000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии		инфекции				сепсис
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)						синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения					

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Нарушения со стороны иммунной системы				анафилактический шок, анафилактоидные реакции		
Нарушения метаболизма и питания						гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, снижение массы тела, дегидратация, гиповолемия
Нарушения со стороны нервной системы	острый холинергический синдром					непроизвольные мышечные подергивания или судороги, парестезии, нарушение походки, спутанность сознания, головная боль, преходящие нарушения речи
Нарушения со стороны сердца				гипотония, недостаточность кровообращения		сердечно-сосудистые расстройства, боль в области грудной клетки, обморочные состояния
Нарушения со стороны сосудов						стенокардия, тромбоз артерий, инсульт, нарушения мозгового кровообращения, тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей, тромбоз артерий конечностей, остановка сердца, инфаркт миокарда, ишемия сердечной мышцы, нарушение кровообращения в периферических сосудах, тромбоз артерий

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
						легочной артерии, внезапная смерть, тромбоз, флебит, сосудистые нарушения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						одышка, легочные инфильтраты, ринит
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, рвота, диарея, боли в животе	запоры		псевдомембранозный колит, кишечная непроходимость, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, перфорация кишечника		анорексия, мукозиты, кандидоз желудочно-кишечного тракта, икота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				повышение активности амилазы и липазы		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция			кожная сыпь, кожные проявления		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				нарушение функции почек, развитие острой почечной недостаточности		инфекции мочеполовой системы
Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка					боль, местные реакции
Лабораторные и инструментальные данные		транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы,				

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
		гаммаглутамил трансферазы, концентрации билирубина, креатинина и азота мочевины в сыворотке крови				

Таблица нежелательных реакций, возникающих при применении иринотекана в составе комбинированной терапии

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии		инфекции				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения, анемия, тромбоцитопения	фебрильная нейтропения				
Нарушения со стороны иммунной системы						реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны нервной системы		острый холинергический синдром				
Нарушения со стороны сердца						ишемия/ инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов						тромбоз/ тромбоземболия
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, рвота, диарея					
Общие нарушения и реакции в месте введения		лихорадка				

Таблица нежелательных реакций, выявленных в пострегистрационный период

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
Инфекции и инвазии						бактериальные, грибковые и вирусные инфекции

Передозировка

Симптомы

У человека при однократном приеме доз до 750 мг/м^2 нежелательные реакции были аналогичны таковым, зарегистрированным при рекомендуемых режимах дозирования. Сообщалось о передозировке в случаях применения доз, приблизительно в два раза превышающих рекомендуемую терапевтическую дозу, что может привести к летальному исходу. Наиболее значимыми нежелательными реакциями были тяжелая нейтропения и тяжелая диарея.

Лечение

Антидот при передозировке иринотекана гидрохлорида тригидрата неизвестен. Рекомендуется поддержка функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Следует проводить максимальное поддерживающее лечение для предотвращения обезвоживания в связи с диареей и для лечения любых инфекционных осложнений.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Так как иринотекан обладает антихолинэстеразной активностью, возможно увеличение продолжительности нейромышечной блокады при совместном применении с солями суksamетония 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 пациентов с сахарным диабетом или со сниженной толерантностью к глюкозе) и лимфоцитопении.

При совместном применении иринотекана с диуретиками может усугубляться

дегидратация, возникающая вследствие диареи и рвоты. Совместное применение слабительных препаратов на фоне терапии иринотеканом может усугублять частоту или тяжесть диареи.

Совместный прием иринотекана и прохлорперазина повышает вероятность проявления признаков акатизии.

При совместном применении иринотекана с препаратами растительного происхождения на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), а также с противосудорожными препаратами — индукторами изофермента CYP3A (карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин) — концентрация в плазме активного метаболита SN-38 снижается. Следует оценить возможность приема противосудорожных препаратов, не индуцирующих изоферменты, или переход на них как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом у пациентов, нуждающихся в лечении противосудорожными препаратами. Зверобой продырявленный не следует принимать одновременно с иринотеканом, его следует отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом.

Иринотекан и активный метаболит SN-38 метаболизируются посредством изофермента CYP3A4 и UGT1A1. Одновременное применение иринотекана и ингибиторов изофермента CYP3A4 и/или UGT1A1 может приводить к повышению системной экспозиции иринотекана и активного метаболита SN-38. Это следует принимать во внимание при применении иринотекана с такими препаратами.

Совместный прием иринотекана с атазанавиром, ингибитором изоферментов CYP3A4 и UGT1A1, а также с кетоконазолом может вызвать повышение концентрации в плазме крови активного метаболита SN-38. Это необходимо учитывать при одновременном приеме указанных препаратов. Следует прекратить прием кетоконазола как минимум за одну неделю до начала терапии и не принимать кетоконазол в течение терапии иринотеканом.

Иринотекан не следует смешивать с другими препаратами в одном флаконе.

Введение живой или ослабленной вакцины пациентам, проходящим курс лечения противоопухолевыми средствами, включая иринотекан, может привести к серьезным или летальным инфекциям. Необходимо избегать вакцинации живой вакциной у пациентов, получающих иринотекан. Убитая или инактивированная вакцина может быть введена, однако ответ на такую вакцину может быть ослаблен.

При одновременном применении иринотекана и бевацизумаба не было отмечено значительного влияния бевацизумаба на фармакокинетику иринотекана и его метаболита SN-38, тем не менее, это не исключает повышение взаимной токсичности.

Взаимодействия, характерные для всех противоопухолевых препаратов

У пациентов с опухолевыми заболеваниями применение антикоагулянтов является обычной

практикой в связи с повышенным риском развития тромботических явлений. В случае если показано применение антагонистов витамина К, следует более часто контролировать значения Международного Нормализованного Отношения (МНО). Это связано с тем, что данная группа препаратов обладает узким терапевтическим индексом, а также в связи с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью способности к тромбообразованию крови и возможностью взаимодействия между пероральными антикоагулянтами и препаратами противоопухолевой терапии.

Одновременное применение противопоказано:

- вакцина для профилактики желтой лихорадки: риск развития системной реакции на вакцины, в том числе с летальным исходом.

Одновременное применение не рекомендуется:

- живые ослабленные вакцины (кроме вакцины для профилактики желтой лихорадки): риск развития системных заболеваний, возможно с летальным исходом (например, инфекций). Такой риск повышается у пациентов, иммунитет которых уже ослаблен основным заболеванием.

У таких пациентов следует применять инактивированные вакцины (например, против полиомиелита).

- Фенитоин: риск обострения судорог в связи со снижением абсорбции фенитоина в желудочно-кишечном тракте на фоне одновременного применения с противоопухолевыми препаратами или повышенный риск увеличения токсичности на фоне более активного метаболизма в печени, индуцированного фенитоином.

Следует применять с осторожностью:

- циклоспорин, такролимус: значительная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.

Нет информации, что иринотекан подвержен влиянию цетуксимаба или наоборот.

Особые указания

Лечение препаратом Иринотел должно проводиться в специализированных химиотерапевтических отделениях под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

У пациентов, получающих препарат Иринотел, необходимо еженедельно оценивать развернутый клинический анализ крови и следить за функцией печени.

Диарея

Диарея, возникающая как следствие цитотоксического действия препарата (отсроченная

диарея), обычно отмечается не ранее чем через 24 часа после введения препарата Иринотел (у большинства пациентов в среднем через 5 дней). При появлении первого эпизода жидкого стула необходимо назначение обильного питья, содержащего электролиты, и немедленное проведение противодиарейной терапии, включающей прием лоперамида в высоких дозах (4 мг на 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, пациент должен быть срочно госпитализирован 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 этом пациента рекомендуется госпитализировать. При одновременном возникновении диареи и выраженной нейтропении (количество лейкоцитов менее 500 клеток/мкл крови) в дополнение к антидиарейной терапии с профилактической целью внутрь назначаются антибиотики широкого спектра действия. Лоперамид не следует назначать профилактически, в том числе пациентам, 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 развиваться состояние, угрожающее жизни пациента, особенно, если диарея развилась на фоне нейтропении.

Фебрильная нейтропения

Пациентам с фебрильной нейтропенией (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ и количество нейтрофилов <1000 клеток/мкл) должно быть безотлагательно начато введение антибиотиков широкого спектра действия в условиях стационара.

Острый холинергический синдром

При развитии острого холинергического синдрома, признаками развития которого являются появление ранней диареи и совокупности таких симптомов, как потливость, спастические боли в животе, слезотечение, миоз и повышенное слюноотделение, при отсутствии противопоказаний показано назначение 0,25 мг атропина подкожно. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с бронхиальной астмой. У

пациентов с указаниями на развитие острого холинергического синдрома в анамнезе, в том числе и в тяжелой форме, перед назначением препарата Иринотел рекомендовано профилактическое введение атропина.

Рвота

Перед каждым циклом терапии препаратом Иринотел рекомендуется профилактическое назначение противорвотных препаратов. Их необходимо принимать в день проведения терапии, как минимум за 30 минут до введения иринотекана. Также следует рассмотреть вопрос о необходимости приема противорвотных препаратов в дальнейшем по потребности. Пациентов, у которых на фоне отсроченной диареи развивается рвота, следует немедленно госпитализировать для соответствующего лечения.

Почечная недостаточность

На фоне применения иринотекана отмечали повышение концентрации креатинина в плазме крови, а также азота мочевины крови. Также отмечали редкие случаи острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно можно объяснить инфекционными осложнениями, а также дегидратацией, вызванной тошнотой, рвотой или диареей. Кроме того, отмечали развитие недостаточности функции почек при синдроме лизиса опухоли.

Полиморфизм гена UGT1A1

Другой специфический полиморфизм гена UGT1A1 (который снижает активность этого фермента) — это миссенс мутация, известная как вариант UGT1A1*6.

Пациенты с вариантами UGT1A1 *28 или *6 (особенно гомозиготные) имеют повышенный риск возникновения побочных эффектов, таких как нейтропения и диарея. У гомозиготных пациентов следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы иринотекана (см. раздел «Способ применения и дозы»). Кроме того, *28 и *6 гомозиготные и гетерозиготные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет наличия нейтропении и диареи.

Для данной популяции пациентов нет четких рекомендаций по коррекции дозы, и уменьшение дозы препарата следует проводить на основании индивидуальной переносимости лечения.

В целях выявления пациентов с повышенным риском нейтропении и диареи может быть полезно генотипирование UGT1A1. Более подробно генотипирование UGT1A1*28 может быть полезным для европейцев, африканцев и латиноамериканцев, UGT1A1*6 — для жителей Восточной Азии, и комбинированное UGT1A1 *28 и *6 — для китайцев и японцев, поскольку именно в этих популяциях эти варианты более распространены.

Сопутствующая терапия

В период лечения препаратом Иринотел не следует принимать препараты на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) (необходимо отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом), противоэпилептические препараты (карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин), атазанавир и кетоконазол (необходимо отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом), которые изменяют клиренс иринотекана (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Контрацепция

Пациенткам детородного возраста рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после завершения лечения, из-за потенциального генотоксического действия иринотекана.

Мужчинам, чьи партнеры способны к деторождению, рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 3 месяцев после завершения лечения, из-за потенциального генотоксического действия иринотекана.

Меры предосторожности при обращении с препаратом

При приготовлении раствора препарата Иринотел и обращении с препаратом, так же, как и при использовании других противоопухолевых средств, следует соблюдать осторожность.

Необходимо пользоваться перчатками, маской и очками.

При попадании раствора препарата Иринотел или инфузионного раствора на кожу сразу же промойте ее водой с мылом. При попадании препарата Иринотел или его раствора на слизистые оболочки немедленно промойте их водой.

Все материалы, использованные для приготовления раствора и для его введения, должны быть подвергнуты утилизации в соответствии со стандартной процедурой утилизации цитотоксических препаратов, принятой в данном стационаре.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

Сорбитол

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Иринотел головокружения и зрительных расстройств, которые развиваются в течение 24 часов после введения иринотекана. Применение иринотекана может провоцировать развитие судорог. При возникновении указанных симптомов, пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, а также соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл.

По 2 мл, 5 мл или 15 мл во флаконы тёмного стекла (тип I по Фарм. США). Флакон укупорен резиновой пробкой из хлорбутилкаучука и запечатан алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском. По одному флакону на пластиковой подложке или без нее, покрытому пленкой или без нее, помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 до 30 °С, в защищённом от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия/Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Germany
Else-Kroener-Strasse, 1, 61352 Bad Homburg v.d.H., Germany

Наименование, адрес производителя лекарственного средства

Фрезениус Каби Онколоджи Лимитед, Индия

Виллидж Кишанпура, П.О. Гуру Мажра, Техсил Налагарх, район Солан (Х.П.)-174101,
Индия.

Претензии потребителей направлять по адресу:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2025 № 2051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ООО «Фрезениус Каби»,

125167 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37, корпус 9, ЭТ.3, ПОМ. XXIV, КОМ.15

Тел.: +7 (495) 988-45-78

Электронная почта: drugsafety-ru@fresenius-kabi.com