Дата введения 13 января 2006г
Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития
от 13.01.06 № 02изм-Пр-рег/06

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ИРИТЕН

Регистрационный номер
Торговое название препарата: Иритен
Международное непатентованное название препарата: иринотекан (irinotecan)
Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав
В 1 мл раствора содержится:
Действующее вещество: иринотекан гидрохлорид тригидрат 20 мг.
Вспомогательные вещества: D-сорбитол, молочная кислота, натр едкий, вода для инъекций

Описание
Прозрачная желтоватая жидкость.

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.
Метаболизируется в основном в печени под действием фермента карбоксиэстеразы до активного метаболита SN-38.
Распределение препарата в плазме двух- или трехфазное. Средний период полувыведения препарата в первую фазу составляет 12 минут, во вторую фазу – 2,5 часа и в последней фазе – 14,2 часа. Максимальная плазменная концентрация иринотекана и SN-38 достигалась к концу внутривенной инфузии в рекомендованной дозе 350 мг/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 глюкоронида.
Связь с белками плазмы крови для иринотекана составляет приблизительно 65%, для активного метаболита SN-38 - 95%.

Российская Федерация * Общество с ограниченной ответственностью "ЛЭНС-Фарм"

5-фторурацил и кальция фолинат не влияют на фармакокинетику иринотекана.

Показания к применению

Местнораспространенный или метастатический рак толстой и прямой кишки:

- в комбинации с 5-фторурацилом и кальция фолинатом у больных, ранее не получавших химиотерапию;
- в монотерапии у больных с прогрессированием болезни после общепринятого лечения.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к иринотекану или другим компонентам препарата.
- Хронические воспалительные заболевания кишечника и/или нарушение кишечной проходимости.
- Выраженное угнетение костно-мозгового 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; больные женского пола (повышается риск развития диареи).

Способ применения и дозы

Препарат предназначен только для взрослых.

Иритен 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: Иритен применяется в дозе 350 мг/м^2 каждые 3 недели.

В составе комбинированной химиотерапии доза Иритена составляет:

- с 5-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 5 - фторурацила и кальция фолината - 125 мг/м^2 еженедельно.

Дозы и режим введения 5-фторурацила и фолината кальция подробно описаны в специальной литературе.

Введение Иритена 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 костно-мозгового 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 Иритена и при необходимости 5-фторурацила следует снизить на 15-20%.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
"ЛЭНС-Фарм"
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

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 Иритеном следует прекратить.

Больные с нарушением функции почек. Лечение Иритеном проводить не рекомендуется, так как данных 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 Иритена 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 холинэргический 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, алопеция, повышение температуры тела, местные реакции.

Передозировка

Основные ожидаемые проявления передозировки – нейтропения и диарея.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
"ЛЭНС-Фарм"
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

Специфический антидот к иринотекану неизвестен. Лечение симптоматическое. В случае передозировки больного следует госпитализировать и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Иритен не следует смешивать с другими препаратами в одном флаконе.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Лечение Иритеном следует проводить в специализированных химиотерапевтических отделениях под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

У больных, получающих Иритен, 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 Иритена (у большинства больных 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 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.

Лоперамид не следует назначать профилактически, в том числе больным, у которых диарея отмечалась во время предыдущих введений Иритена.

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 Иритен нельзя применять у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ * ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ЛЭНС-Фарм"

Во время лечения Иритеном и, по крайней мере, в течение трех месяцев после прекращения терапии, должны применяться надежные меры контрацепции.
При попадании раствора Иритена или инфузионного раствора 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 Иритеном 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 100 мг/ 5 мл и 40 мг/ 2 мл во флаконах темного стекла. По 1 флакону с прилагаемой инструкцией по применению в картонной пачке. По 5 или 10 флаконов с инструкцией по применению в картонной пачке с перегородками или специальными гнездами.
По 50, 85 или 100 флаконов с инструкцией по применению по одной на 10 флаконов в коробке из картона (для стационаров).

Условия хранения
Список Б. При температуре не выше 25°С в защищенном от света и недоступном для детей месте.

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

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерняя компания ЗАО «Верофарм»,
*Юридический адрес:*143000, Московская обл., г. Одинцово, Можайское шоссе, 71
Адрес производства и принятия претензий: 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, корпус 95
Тел. (09243) 7-17-53

Директор ИДКЭиКО
профессор В.В. Чельцов

Начальник Медицинского управления Т.И.Скоблик