МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИРНОКАМ ® (IRNOCAM)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Ирнокам®

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:
В 1 мл концентрата содержится:
Активное вещество: иринотекана гидрохлорида тригидрат 20 мг.
Вспомогательные вещества: сорбитол 45 мг; молочная кислота 0,9 мг; натрия гидроксид (q.s. для доведения pH); вода для инъекций до 1 мл.

Описание
Прозрачный бледно-желтый или желтый раствор. Допускается зеленоватый оттенок.

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 глюкуронида.
Выведение иринотекана снижено примерно на 40% у пациентов с концентрацией билирубина, превышающей верхнюю границу нормы в 1,5-3 раза.
Связь с белками плазмы крови для иринотекана составляет приблизительно 65%, для его активного метаболита SN-38 – 95%.
Фторурацил и кальция фолинат не влияют на фармакокинетику иринотекана.

Показания для применения
Местнораспространенный или метастатический рак 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 стандартной противоопухолевой терапии.

Противопоказания для применения

Повышенная чувствительность к иринотекану или другим компонентам препарата; хронические воспалительные заболевания кишечника и/или нарушение 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 ВОЗ >2; беременность и период кормления грудью; детский возраст (данные по безопасности и эффективности у детей отсутствуют).

Меры предосторожности при применении

Острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в том числе, ветряная оспа, опоясывающий лишай), печеночная недостаточность, лучевая терапия (в анамнезе) на область брюшной полости или таза; лейкоцитоз; пациенты с индексом Карновского менее 50% (риск развития диареи); заболевания легких, дыхательная недостаточность, пожилой возраст.

Способ применения и режим дозирования

Препарат предназначен только для взрослых.

Необходимо избегать попадания препарата вне сосудистого русла и контролировать возможное появление признаков воспаления в месте инфузии.

При выборе дозы и режима введения в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе.

В режиме монотерапии: Ирнокам® применяется в дозе 350 мг/м^2 в виде 30-90 минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели.

В режиме комбинированной химиотерапии доза препарата Ирнокам® составляет 125 мг/м^2 с фторурацилом и кальция фолинатом при еженедельном введении в течение 4-х недель с последующим 2-х недельным перерывом.

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

Рекомендации по модификации дозы. В режиме монотерапии снижение начальной дозы иринотекана от 125 мг/м^2 до 100 мг/м^2 и от 350 мг/м^2 до 300 мг/м^2, 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, оцениваемого по шкале ECOG-ВОЗ, равного 2.

Введение препарата Ирнокам® 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 препарата Ирнокам® и, при необходимости, фторурацила, следует снизить на 15-20%.

Больные с нарушением функции печени. При уровне билирубина в сыворотке крови превышающем верхнюю границу нормы не более чем в 1,5 раза, в связи с повышенным риском развития выраженной нейтропении, следует тщательно контролировать показатели крови больного. При повышении уровня билирубина более чем в 1.5 раза – лечение препаратом Ирнокам® следует прекратить.

Больные с нарушением функции почек. Данные по применению 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 препарата Ирнокам® 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.

Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата
Определение частоты побочных реакций: очень часто(≥10%), часто (≥1% - <10%), иногда (≥0,1 - <1%), редко (≥0.01% - <0,1%), очень редко (<0,01%, включая единичные случаи).

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. Сообщалось о редких случаях развития псевдомембранозного колита, кишечной непроходимости, кровотечений из желудочно-кишечного тракта, перфорации кишечника, повышение активности амилазы и липазы.
Острый холинэргический синдром: проявляется ранней диареей в течение 24 часов после введения препарата, а также: коньюктивит, ринит, брадикардия, вазодилатация, усиленная перистальтика кишечника.
Со стороны центральной нервной системы: непроизвольные мышечные сокращения или судороги, парестезии, астения; очень редко – транзиторные нарушения речи.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – снижение артериального давления, гиповолемический шок из-за обезвоживания; редко – повышение артериального давления во время или после инфузии.
Со стороны органов дыхания: иногда – одышка, лихорадка, легочные инфильтраты.
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто – обратимая алопеция; иногда – легкие кожные реакции.
Со стороны лабораторных показателей: очень часто – транзиторное повышение активности сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы или концентрации билирубина (комбинированная терапия); часто – транзиторное повышение активности сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы или концентрации билирубина (монотерапия), повышение концентрации сывороточного креатинина; редко –

гипокалиемия и гипонатриемия; очень редко – повышение активности сывороточной амилазы и/или липазы.
Аллергические реакции: редко – кожная сыпь; очень редко – развитие анафилактического шока.
Прочие: повышенная утомляемость, местные постинфузионные реакции, присоединение вторичных инфекций, повышение температуры тела, местные реакции.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке
Основные ожидаемые проявления передозировки – нейтропения и диарея.
Специфический антидот к иринотекану неизвестен. Лечение симптоматическое. В случае передозировки больного следует госпитализировать и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
Глюкокортикостероиды повышают риск развития гипергликемии (особенно, при сахарном диабете или при при сниженной толерантности к глюкозе) и лимфоцитопении.
Диуретики могут усугублять дегидратацию, возникающую вследствие диареи и рвоты.
В сочетании с живыми или инактивированными вирусными вакцинами может усиливать репликацию вакцинного вируса (усиление побочного действия вакцины) и снижать выработку антител (необходим отказ от иммунизации в интервале от 3 до 12 мес после приема препарата).
При совместном применении иринотекана с препаратами растительного происхождения на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), а также с противосудорожными препаратами – индукторами CYP3A (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) – концентрация в плазме активного метаболита SN-38 снижается.
Так как иринотекан обладает антихолинэстеразной активностью, возможно увеличение продолжительности нейромышечной блокады при совместном применении с солями суксаметония и антагонистическое взаимодействие с недеполяризующими миорелаксантами.
При совместном применении иринотекана с миелосупрессивными лекарственными средствами и лучевой терапией усугубляется токсическое действие на костный мозг (лейкопения, тромбоцитопения).
Совместное применение слабительных препаратов на фоне терапии иринотеканом может увеличивать частоту или тяжесть диареи.
Совместное применение иринотекана и прохлорперазина повышает вероятность проявления признаков акатизии.
Совместное применение иринотекана с атазанавиром, ингибитором ферментов CYP3A4 и UGT1A1, а также с кетоконазолом может вызвать повышение концентрации в плазме крови активного метаболита SN-38.
Иринотекан не следует смешивать с другими препаратами в одном флаконе.

Особые указания
Лечение препаратом Ирнокам® следует проводить в специализированных химиотерапевтических отделениях под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.
У больных, получающих Ирнокам®, 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 препарата Ирнокам® (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, 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 шести 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 шести эпизодов жидкого стула в течение суток и умеренные тенезмы), которая не купируется в течение первых 48 часов, необходимо начать прием внутрь антибиотиков широкого спектра действия. 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 препарата Ирнокам®.

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 (необходимо соблюдать осторожность у больных с бронхиальной астмой).

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

Лекарственная форма препарата в качестве вспомогательного вещества содержит сорбитол, в связи с чем Ирнокам® нельзя применять у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.

Во время лечения препаратом Ирнокам® и, по крайней мере, в течение трех месяцев после прекращения терапии, должны применяться надежные меры контрацепции.

Следует избегать одновременного назначения ингибиторов (кетоконазол) или индукторов (рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, зверобой продырявленный) изофермента CYP3A4 из-за изменения фармакокинетики иринотекана

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Ирнокам® 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.

При приготовлении раствора препарата Иринокам 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 Ирнокам® или инфузионного раствора на кожу или слизистые оболочки кожу следует немедленно промыть водой с мылом, слизистые оболочки просто водой.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Приём препарата может провоцировать развитие судорог, поэтому во время лечения

следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими сложными механизмами.

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл.
По 2 мл во флакон темного стекла класса 1 (USP), укупоренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с предохранительной пластиковой крышкой зеленого цвета. По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.
По 5 мл во флакон темного стекла класса 1 (USP), укупоренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с предохранительной пластиковой крышкой фиолетового цвета. По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Упаковка «in bulk»: по 12 флаконов в коробке из гофрокартона с картонными решетками. По 12 коробок в ящике из гофрокартона.

В случае упаковки препарата Филиалом «Наукопрофи» РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН:
По 2 мл во флакон темного стекла класса 1 (USP), укупоренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с предохранительной пластиковой крышкой зеленого цвета. По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.
По 5 мл во флакон темного стекла класса 1 (USP), укупоренный резиновой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с предохранительной пластиковой крышкой фиолетового цвета. По 1 флакону с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения
Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.
г. Хайдерабад, Андхра Прадеш, Индия.

Упаковано*
Филиал «Наукопрофи» РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Россия.
115478, г. Москва, Каширское ш., д.24, стр.18.
тел./факс: (495) 324-14-34

Адрес места производства
Участки № 137, 138 и 146, Кооперативно-промышленный комплекс Шри Венкатесвара, Болларам, Джиннарам Мандал, Медак Дистрикт, Андхра Прадеш, Индия.

Претензии потребителей направлять по адресу:
Представительство фирмы "Д-р Редди'с Лабораторис Лтд."
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр.1
тел: (495) 795-39-39, 783-29-01, факс: (495) 795-39-08.

* При упаковке препарата в России.

Руководитель медицинского отдела Е.Ю. Пышакова