

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ИРИТЕРО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Иритеро

Международное непатентованное наименование: Иринотекан

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав:

В 1 мл препарата содержится:

Действующее вещество: иринотекана гидрохлорида тригидрат 20 мг.

Вспомогательные вещества: сорбитол 45 мг; молочная кислота 0,9 мг; натрия гидроксид q.s.; хлористоводородная кислота q.s.; вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор светло-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 иринотекан метаболизируется с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит его по своей активности. 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/м². Почками в течение 24 часов выделяется, в среднем, 20 % неизмененного препарата и 0,25% в виде метаболита SN-38. С

М.П. Минздрава России

№ 005498 - 240419

С.П.И.С.А.Р.О.

111686

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 к применению

Иринотекан 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 стандартной противоопухолевой терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к иринотекану или другим компонентам препарата; хронические воспалительные заболевания кишечника и/или нарушение кишечной проходимости; выраженное угнетение костномозгового кроветворения; 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; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст (данные по безопасности и эффективности у детей отсутствуют), почечная недостаточность (данные по безопасности 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), гиповолемия, повышенный риск венозных тромбозмболических осложнений, пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Иринотекан может приводить к повреждению плода при применении у беременных. Адекватных хорошо контролируемых исследований применения иринотекана у беременных не проводилось.

Пациентки детородного возраста и их партнеры должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение трех месяцев после завершения лечения.

На время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ

ИНН - 005400 - 240419

ОГРН 1040000000000

111686

Способ применения и дозы

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 препарат 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 иринотекана составляет при еженедельном введении – 125 мг/м², при введении путем продолжительной инфузии 1 раз в 2 недели – 180 мг/м².

Рекомендации по модификации дозы. В режиме монотерапии снижение начальной дозы иринотекана 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 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.

Введение препарата иринотекана 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 костно-мозгового кроветворения (количество нейтрофилов менее 500/мкл и/или количество лейкоцитов менее 1000/мкл, и/или количество тромбоцитов менее 100000/мкл) или фебрильная нейтропения (количество нейтрофилов 1000/мкл и менее в сочетании с повышением температуры тела более 38°C) или инфекционные осложнения или тяжелая диарея, или другая негематологическая токсичность 3–4 степени, последующие дозы иринотекана и, при необходимости, фторурацила, следует снизить на 15–20%.

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

Больные 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 больного. При повышении концентрации билирубина более чем в 3 раза, лечение препаратом иринотекана следует прекратить.

Больные с нарушением функции почек. Препарат не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек, так как исследования не проводились.

Больные пожилого возраста. Какие-либо специальные инструкции по применению иринотекана 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.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий.

Раствор препарата иринотекана должен готовиться в асептических условиях.

Необходимое количество препарата разбавить в 250 мл 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 иринотекана 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

Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\% - < 10\%$), нечасто ($\geq 0,1 - < 1\%$), редко ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$), очень редко ($< 0,01\%$, включая единичные случаи), частота неизвестна – невозможно определить на основе имеющихся данных.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны системы пищеварения: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, анорексия, мукозиты, запоры, кандидоз желудочно-кишечного тракта, икота, снижение аппетита. 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 препарата (отсроченная диарея), является дозолимитирующим токсическим эффектом иринотекана.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕДПРИЯТИЯ»

ИНН 77-07-005490 ОГРН 1047700000019

ОГРН 1047700000019

111686

Острый холинэргический синдром: проявляется ранней диареей (диарея, возникающая в течение 8 часов после введения иринотекана), а также: боли в животе, конъюнктивит, ринит, снижение артериального давления, брадикардия, вазодилатация, усиленная перистальтика кишечника, усиленное потоотделение, озноб, недомогание, головокружение, расстройство зрения, миоз, слезотечение, слюнотечение.

Со стороны 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.

Передозировка

Основные ожидаемые проявления передозировки – нейтропения и диарея.

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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

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

При совместном применении иринотекана с глюкокортикостероидными препаратами (например, с дексаметазоном) повышается риск развития гипергликемии (особенно у больных сахарным диабетом или со сниженной толерантностью к глюкозе) и лимфоцитопении.

При совместном применении иринотекана с диуретиками могут 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 фатальным инфекциям. Необходимо избегать вакцинации живой вакциной у больных,

ИР-005490-240119

ИР-005490-240119

ИР-005490-240119

111686

получающих иринотекан. Убитая или инактивированная вакцина может быть введена, однако ответ на такую вакцину может быть ослаблен.

Одновременное применение противопоказано:

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

Одновременное применение не рекомендуется:

- живые ослабленные вакцины (кроме вакцины 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.

Особые указания

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

У больных, получающих иринотекан, необходимо еженедельно делать развернутый клинический анализ крови и следить за функцией печени.

Диарея, возникающая как следствие цитотоксического действия препарата (отсроченная диарея), обычно отмечается не ранее 24 часов после введения препарата иринотекана (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

005430 - 240119

005430 - 240119

СОГЛАСОВАНО

111686

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 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 больного, особенно, если диарея развилась на фоне нейтропении.

Пациентам с фебрильной нейтропенией (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ и количество нейтрофилов $<1000/\text{мкл}$) 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 иринотекана рекомендовано профилактическое введение атропина.

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

Во время лечения препаратом иринотекана 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, фенobarбитал, фенитоин, зверобой продырявленный) изофермента CYP3A4 из-за изменения фармакокинетики иринотекана.

При приготовлении раствора препарата иринотекана 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 иринотекана или инфузионного раствора на кожу следует немедленно промыть водой с мылом. При попадании препарата иринотекана 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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом иринотекана головокружения и зрительных расстройств, которые развиваются в течение 24 часов после введения иринотекана. Применение препарата 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 (40 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата) или по 5 мл (100 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата) препарата во флакон темного стекла (тип I), укупоренный пробкой из бромбутилового каучука и обжатый алюминиевым колпачком.

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

При упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Хетеро Лабс Лимитед

Юнит-VI, уч. № 410 и 411, ТСИИК, Формулэйшн СЭЗ, Полепалли Вилладж, Джадчерла Мандал, район Махабубнагар, Телангана, 509301, Индия

006400-240419

111686

Упаковщик:

Хетеро Лабс Лимитед

Юнит-VI, уч. № 410 и 411, ТСИИК, Формулэйшн СЭЗ, Полепалли Вилладж, Джадчерла
Мандал, район Махабубнагар, Телангана, 509301, Индия

и/или

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5

Адрес места производства: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 4, стр. 6,
стр. 8

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное
удостоверение**

Хетеро Лабс Лимитед, «Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар,
Хайдарабад – 500018, Телангана, Индия.

Организация, принимающая претензии

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия):

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

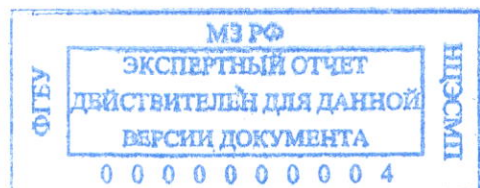
Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

e-mail: DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

Представитель компании



Равикумар Сваминатхан



-005433-240419

УЧЕТНО

111686