

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Иринотекан-Промомед, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иринотекан

1 мл концентрата содержит 20 мг иринотекана гидрохлорид тригидрата.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол - 45 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная бесцветная или светло-желтого, желтого или светло-зеленовато-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Иринотекан-Промомед предназначен для лечения взрослых пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком ободочной и прямой кишки:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Инфузию производят под контролем квалифицированного врача, обладающего опытом применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Иринотекан-Промомед применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации с фторурацилом и фолинатом кальция. При выборе дозы и режима введения следует обращаться к специальной литературе.

Монотерапия

В режиме монотерапии препарат Иринотекан-Промомед 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.

Комбинированная химиотерапия

В составе комбинированной химиотерапии с фторурацилом и кальция фолинатом доза препарата Иринотекан-Промомед 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 Иринотекан-Промомед 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 Иринотекан-Промомед 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, при сопутствующем раке желудка. При применении препарата Иринотекан-Промомед 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 Иринотекан-Промомед 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 крови и/или количество лейкоцитов менее 1000/мкл крови, и/или количество

тромбоцитов менее 100 000/мкл) или фебрильная нейтропения (количество нейтрофилов 1 000/мкл и менее в сочетании с повышением температуры тела более 38 °С), или инфекционные осложнения, или тяжелая диарея, или другая негематологическая токсичность 3-4 степени, последующие дозы препарата Иринотекан-Промомед и при необходимости фторурацила следует снизить на 15-20 %.

При появлении объективных признаков прогрессирования злокачественного новообразования или развитии неконтролируемой токсичности терапию Иринотекан-Промомед следует прекратить.

Особые группы пациентов

Дети

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

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 Иринотекан-Промомед 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 Иринотекан-Промомед 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 УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (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 4.4). 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.

Способ применения

Концентрат должен быть разведен перед применением. Готовый раствор вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 30 минут и не более 90 минут.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий перед применением см. в разделе 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к иринотекану или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- 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 желтой лихорадки (см. раздел 4.5);
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

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

У пациентов, получающих Иринотекан-Промомед, необходимо еженедельно оценивать 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 иринотекана (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 тонкой кишки. 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 препарата Иринотекан-Промомед. 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.

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.

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 Иринотекан-Промомед рекомендовано профилактическое введение атропина.

Перед каждым циклом терапии препаратом Иринотекан-Промомед 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.

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.

Другой специфический полиморфизм гена УГТ1А1 (который снижает активность этого фермента) - это миссенс мутация, известная как вариант УГТ1А1 *6. Пациенты с вариантами УГТ1А1*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 4.2). Кроме того, дозы *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 УГТ1А1. Более подробно, генотипирование УГТ1А1 *28 может быть полезным для кавказцев, африканцев и латиноамериканцев, УГТ1А1*6 для жителей Восточной Азии, и комбинированное УГТ1А1*28 и *6 для китайцев и японцев, поскольку именно в этих популяциях эти варианты более распространены.

В период лечения препаратом Иринотекан-Промомед не следует принимать препараты на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) (необходимо отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом), противосудорожные препараты (карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин), атазанавир и кетоконазол (необходимо отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом), которые изменяют клиренс иринотекана.

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

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 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.

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 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 желтой лихорадки: риск развития системной реакции на вакцины, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.3).

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.

Нет информации, что иринотекан подвержен влиянию цетуксимаба или наоборот.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Пациенткам детородного возраста следует исключить наличие беременности до начала применения иринотекана.

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.

Период лактации

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Иринотекан-Промомед 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.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены по частоте в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных)

<i>Класс систем органов</i>	<i>Частота</i>	<i>Нежелательная реакция</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения ¹ , лейкопения, анемия ² , тромбоцитопения ³
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Анафилактический шок, анафилактоидные реакции, кожная сыпь, кожные проявления
Нарушения со стороны нервной системы	Не указана	Острый холинергический синдром ⁴ , непроизвольные мышечные подергивания или судороги, парестезии, астения, нарушение походки, спутанность сознания, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Не указана	Одышка, легочные инфильтраты, ринит
Желудочно-кишечные нарушения	Не указана	Тошнота, рвота, диарея, боли в животе, анорексия, мукозиты, запоры, кандидоз желудочно-кишечного тракта, икота

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
	Редко	Псевдомембранозный колит, кишечная непроходимость, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, перфорация кишечника, повышение активности амилазы или липазы ⁵

¹Нейтропения наблюдалась у 78,7 % пациентов при монотерапии (при комбинированной химиотерапии у 82,5 %), в том числе у 22,6 % пациентов она была выраженной (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мкл). Нейтропения была обратимой и не носила кумулятивный характер. Полное восстановление количества нейтрофилов наступало обычно на 22-й день при применении иринотекана в монотерапии и на 7-8 день при применении иринотекана в составе комбинированной химиотерапии. Лихорадка в сочетании с выраженной нейтропенией была отмечена у 6,2 % и 3,4 % пациентов соответственно. Инфекционные осложнения при монотерапии имели место у 10,3 % пациентов, у 5,3 % пациентов они сочетались с выраженной нейтропенией.

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

³При применении иринотекана в монотерапии тромбоцитопения (< 100 000 клеток/мкл) наблюдалась у 7,4 % (при комбинированной химиотерапии у 32,6 %) пациентов. При применении иринотекана в составе комбинированной химиотерапии выраженной тромбоцитопении не наблюдалось. Количество тромбоцитов восстанавливается к 22-ому дню. Наблюдался один случай тромбоцитопении в сочетании с образованием антитромбоцитарных антител.

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

⁴Острый холинергический синдром, проявляющийся такими симптомами, как ранняя диарея (диарея, возникающая в течение 8 часов после введения иринотекана), боли в животе, конъюнктивит, ринит, снижение артериального давления, брадикардия, вазодилатация, усиленная перистальтика кишечника, усиленное потоотделение, озноб, недомогание, головокружение, расстройство зрения, миоз, слезотечение, слюнотечение

наблюдался у 9 % пациентов, получавших иринотекан в монотерапии и в составе комбинированной химиотерапии только у 1,4 % пациентов. Все эти симптомы исчезали после введения атропина.

⁵Диарея, возникающая позже, чем через 24 часа после применения иринотекана (отсроченная диарея), является дозолимитирующим токсическим эффектом иринотекана.

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

При применении препарата в монотерапии приблизительно у 10 % пациентов, применявших противорвотные средства, имели место выраженные тошнота и рвота. При применении иринотекана в составе комбинированной химиотерапии выраженные тошнота и рвота наблюдались реже: у 2,1 % и 2,8 % пациентов соответственно.

Прочие

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

Побочные реакции, выявленные в пострегистрационный период

Инфекции и инвазии

Сообщалось о развитии бактериальных, грибковых и вирусных инфекций.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Основные ожидаемые проявления передозировки - нейтропения и диарея. Специфический антидот к иринотекану неизвестен. Лечение симптоматическое. В случае передозировки пациента следует госпитализировать и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; ингибиторы топоизомеразы I.

Код АТХ: L01CE02

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. В опытах *in vivo* было показано, что иринотекан также активен в отношении опухолей, экспрессирующих Р-гликопротеин множественной лекарственной резистентности (винкристин- и доксорубин-резистентные лейкемии P388).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика иринотекана и SN-38 (его активного метаболита) была изучена при 30-минутной внутривенной инфузии препарата в дозе 100-750 мг/м². Фармакокинетический профиль иринотекана не зависит от дозы.

Иринотекан метаболизируется различными ферментными системами, включая эстеразы, в результате чего образуется метаболит SN-38. Неактивный метаболит SN-38G образуется путем опосредованной уридин дифосфат-глюкуронил-трансферазы 1A1 (УГТ1A1) глюкуронизации. Иринотекан также может подвергаться окислительному метаболизму, опосредованному изоферментом CYP3A4, что приводит к образованию фармакологически неактивных продуктов окисления, один из которых может быть гидролизован карбоксилэстеразами с образованием SN-38.

Распределение иринотекана в плазме крови двух- или трехфазное. Средний период полувыведения иринотекана в плазме крови в первую фазу трехфазной модели составляет 12 мин, во вторую фазу - 2,5 ч, в последней фазе - 14,2 ч. Максимальная плазменная концентрация иринотекана и SN-38 достигалась к концу внутривенной инфузии в рекомендованной дозе 350 мг/м² поверхности тела.

Выделяется почками в неизмененном виде (в среднем 19,9 %) и в виде метаболита SN-38 (0,25 %). С желчью выводится около 30 % препарата, как в неизмененном виде, так и в виде метаболита SN-38 глюкуронида. Связь с белками плазмы крови для иринотекана составляет приблизительно 65 %, для SN-38 - 95 %.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол

Молочная кислота

Натрия гидроксид или хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности

3 года.

Приготовленный раствор

Раствор препарата Иринотекан-Промомед должен быть использован сразу же после разведения. Если разведение выполнено с соблюдением правил асептики (например, в установке ламинарного воздушного потока), раствор препарата Иринотекан-Промомед может быть использован в течение 12 часов (включая время инфузии) в случае хранения при комнатной температуре, или в течение 24 часов в случае хранения при температуре 2 - 8 °С.

Вскрытый флакон

Хранить в течении 12 часов после вскрытия флакона с концентратом при комнатной температуре.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не хранить при температуре выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке). Не замораживать.

Условия хранения после разбавления, первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл во флаконы темного стекла I типа, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 5 мл, 7,5 мл во флаконы темного стекла II типа или во флаконы темного стекла I-го гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 11,5 мл, 15 мл во флаконы темного стекла I типа, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 1, 5 или 10 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) укладывают в пачку из картона.

50, 85 или 100 флаконов с приложением равного количества инструкций по медицинскому применению (листок-вкладыш) укладывают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Как и в случае с другими противоопухолевыми препаратами, приготовление раствора препарата Иринотекан-Промомед и его введение следует проводить с осторожностью. Необходимо использовать очки, маску и перчатки.

При попадании концентрата для приготовления раствора для инфузий или готового

раствора для инфузии на кожу или слизистые оболочки следует немедленно тщательно промыть участок кожи водой с мылом, слизистые оболочки – водой.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

Раствор препарата Иринотекан-Промомед 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 флакона. Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на прозрачность. В случае обнаружения осадка препарат должен быть утилизирован.

Утилизация

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.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия

129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Тел.: +7 (495) 640-25-28

E-mail: reception@promo-med.ru

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора:

8-800-777-86-04 (бесплатно)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Иринотекан-Промомед доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>