

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Иринотел, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иринотекан.

Каждый мл концентрата содержит 20 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Каждый флакон 2 мл содержит 40 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Каждый флакон 5 мл содержит 100 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Каждый флакон 15 мл содержит 300 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный раствор светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Иринотел показан к применению у взрослых для лечения местнораспространенного или метастатического рака 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

Препарат предназначен только для взрослых.

Препарат Иринотел 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.

Режим дозирования

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 при еженедельном введении составляет 125 мг/м^2 , при введении путем продолжительной инфузии 1 раз в 2 недели — 180 мг/м^2 . 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/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, равного 2, 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/м^2 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 крови), или фебрильная нейтропения (количество нейтрофилов 1000/мкл крови 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.

Особые группы пациентов

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 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.

Дети

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

Способ применения

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению/растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к иринотекану или к 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 для профилактики желтой лихорадки;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 тромбозов и тромбоэмболических осложнений, пожилой возраст.

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 совокупность 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 4.2). 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 4.5).

Контрацепция

Во время лечения препаратом Иринотел и, по крайней мере, в течение 3 месяцев (у мужчин) и 6 месяцев (у женщин) после прекращения терапии должны применяться высокоэффективные методы контрацепции (см. раздел 4.6).

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.

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 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 глюкокортикоидами (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 CYP3A, 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 изоферментов 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 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 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

При совместном применении с циклоспорином и такролимусом возможна значительная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.

Нет информации, что иринотекан подвержен влиянию цетуксимаба или наоборот.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 высокоэффективные 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 5.3).

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 5.3).

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

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

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-органый 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					
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

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)
						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, тромбоэмболия сосудов нижних конечностей, остановка сердца, инфаркт миокарда, ишемия сердечной мышцы, нарушение кровообращения в периферических сосудах, тромбоэмболия легочной артерии, внезапная смерть, тромбофлебит,

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)
						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,				

Системно-органный класс	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥1/100, но <1/10)	Нечасто (≥1/1000, но <1/100)	Редко (≥1/10000, но <1/1000)	Очень редко (<1/10 000)	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)
		щелочной фосфатазы, 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 (≥ 1/10)	Часто (≥1/100, но <1/10)	Нечасто (≥1/1000, но <1/100)	Редко (≥1/10000, но <1/1000)	Очень редко (<1/10 000)	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		лихорадка				

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)
реакции в месте введения						

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01CE02

Механизм действия

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 топоизомеразой 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 4.8).

Клинические исследования

Применение иринотекана гидрохлорида тригидрата изучалось в клинических исследованиях в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом в качестве терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке и в виде монотерапии, применяемой в случае неэффективности терапии первой линии. При применении иринотекана гидрохлорида тригидрата в виде монотерапии изучали схемы применения 1 раз в неделю и 1 раз в 3 недели. При применении иринотекана гидрохлорида тригидрата в виде комбинированной терапии изучали схемы применения 1 раз в неделю и каждые 2 недели. Пациенты с показателем общего состояния 3 или 4, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в клинических исследованиях не участвовали (см. таблицу 1).

Таблица 1. Шкала ВОЗ для оценки общего состояния здоровья

Показатель общего состояния здоровья	По шкале ВОЗ
0	Пациент полностью активен и способен выполнять все задачи без ограничений, как и до заболевания
1	Пациент ограничен в физической деятельности, но способен передвигаться и выполнять работу легкого или сидячего характера
2	Пациент способен к передвижению и полному самообслуживанию, но не способен выполнять любую работу; более 50 % времени бодрствования проводит в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, более 50 % времени бодрствования проводит лежа или сидя
4	Полная инвалидизация; не может осуществлять самообслуживание; полностью прикован к кровати или стулу

Комбинированная терапия первой линии метастатического колоректального рака

Два рандомизированных открытых контролируемых международных клинических исследования фазы III обосновывают применение иринотекана гидрохлорида тригидрата в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим раком толстой или прямой кишки. Режимы дозирования в этих исследованиях обобщены в таблице 2.

Таблица 2. Режимы дозирования в исследованиях по оценке терапии первой линии метастатического колоректального рака

Группа	Вещество	Режим дозирования в исследовании 1	Режим дозирования в исследовании 2
А	Иринотекана гидрохлорид	125 мг/м ² иринотекана гидрохлорида в виде в/в инфузии в течение 90 минут. Лечение проводилось 1 раз в неделю в течение четырех недель с возобновлением курса в день 43	Не применимо

Группа	Вещество	Режим дозирования в исследовании 1	Режим дозирования в исследовании 2
B1	Иринотекана гидрохлорид кальция фолинат фторурацил	125 мг/м ² иринотекана гидрохлорида в виде в/в инфузии в течение 90 минут с последующим введением 20 мг/м ² кальция фолината в виде в/в болюсной инъекции, а затем 500 мг/м ² фторурацила в виде в/в болюсной инъекции. Лечение проводилось 1 раз в неделю в течение четырех недель с возобновлением лечения в день 43 (режим Зальтца) ^a	80 мг/м ² иринотекана гидрохлорида в виде в/в инфузии в течение 90 минут плюс 500 мг/м ² кальция фолината в виде в/в инфузии в течение двух часов с последующим введением 2300 мг/м ² фторурацила в виде в/в инфузии в течение 24 часов. Лечение проводилось 1 раз в неделю в течение шести недель с возобновлением лечения в день 50 (режим АЮ) ^a
B2	Иринотекана гидрохлорид кальция фолинат фторурацил	Не применимо	180 мг/м ² иринотекана гидрохлорида в виде в/в инфузии в течение 90 минут в день 1, а через 1 час 200 мг/м ² кальция фолината в виде в/в инфузии в течение двух часов с последующим введением 400 мг/м ² фторурацила в виде в/в болюсной инъекции и 600 мг/м ² фторурацила в виде в/в инфузии в течение 22 часов в дни 1 и 2. Лечение проводилось каждые две недели (режим де Грамона) ^a
C1	Кальция фолинат фторурацил	20 мг/м ² кальция фолината в виде в/в болюсной инъекции с последующим введением 425 мг/м ² фторурацила в виде в/в болюсной инъекции. Лечение проводилось в течение 5 дней подряд с повторением в день 29 (режим «клиники Mayo») ^a	500 мг/м ² кальция фолината в виде в/в инфузии в течение двух часов с последующей в/в инфузией 2600 мг/м ² фторурацила в течение 24 часов. Введение препарата осуществлялось еженедельно в течение шести недель с возобновлением в день 50 (режим АЮ) ^a

Группа	Вещество	Режим дозирования в исследовании 1	Режим дозирования в исследовании 2
C2	Кальция фолинат фторурацил	Не применимо	200 мг/м ² кальция фолинат в виде в/в инфузии в течение двух часов с последующей в/в болюсной инъекцией 400 мг/м ² фторурацила и в/в инфузией 600 мг/м ² фторурацила в течение 22 часов в дни 1 и 2. Лечение проводилось каждые две недели (режим де Грамона) ^a

^a На основании режимов дозирования Зальтца, «клиники Mayo», де Грамона и Ассоциации медицинской онкологии Немецкого онкологического общества (Association of Medical Oncology of the German Cancer Society — AIO).

Для профилактики и/или лечения симптомов, возникших после курса лечения, в обоих исследованиях пациентам назначались сопутствующие лекарственные средства, такие как противорвотные средства, атропин и лоперамид. В исследовании 2, если отсроченная диарея сохранялась более 24 часов, несмотря на прием лоперамида, назначался профилактический 7-дневный курс антибиотиками фторхинолонового ряда. У пациентов, у которых диарея сохранялась более 24 часов, несмотря на прием лоперамида, или у которых в дополнение к диарее развивалась лихорадка, было начато лечение фторхинолоном перорально. Также лечение фторхинолоном перорально проводилось у пациентов, у которых абсолютное количество нейтрофилов (АКН) составляло $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, даже при отсутствии лихорадки или диареи. Пациенты также получали антибиотикотерапию внутривенно, если у них наблюдалась стойкая диарея или лихорадка, или развивалась кишечная непроходимость.

В обоих исследованиях комбинированная терапия иринотекана гидрохлорида тригидратом/фторурацилом/кальция фолинатом приводила к значительному улучшению уровня объективного ответа опухоли, времени до прогрессирования опухоли (ВДП) и выживаемости по сравнению с монотерапией фторурацилом/кальция фолинатом. Эти различия в выживаемости наблюдались несмотря на использование терапии второй линии после завершения исследования, включая режимы, содержащие иринотекан, у пациентов в контрольной группе. Характеристики пациентов и основные результаты оценки эффективности представлены в таблице 3.

Таблица 3. Комбинированная терапия первой линии метастатического колоректального рака. Результаты исследования

	Исследование 1			Исследование 2	
Демографические характеристики и применение препарата	Иринотекана гидрохлорид/ фторурацил/ кальция фолинат	Фторурацил/ кальция фолинат	Иринотекана гидрохлорид	Иринотекана гидрохлорид/ фторурацил/ кальция фолинат	Фторурацил/ кальция фолинат
Количество пациентов	231	226	226	198	187
Женский/ мужской пол (%)	34/65	45/54	35/64	33/67	47/53
Медианный возраст в годах (диапазон)	62 (25–85)	61 (19–85)	61 (30–87)	62 (27–75)	59 (24–75)
Общее состояние (%) ^a					
0	39	41	46	51	51
1	46	45	46	42	31
2	15	13	8	7	8
Медиана первичной опухоли (%):					
толстая кишка	81	85	84	55	65
прямая кишка	17	14	15	45	35
Медианное время с момента постановки диагноза до рандомизации (месяцы, диапазон)	1,9 (0–161)	1,7 (0–203)	1,8 (0,1–185)	4,5 (0–88)	2,7 (0–104)
Предшествующая адъювантная терапия фторурацилом (%)					
Нет	89	92	90	74	76
Да	11	8	10	26	24
Медианная продолжительность лечения (месяцы)	5,5	4,1	3,9	5,6	4,5

	Исследование 1			Исследование 2	
Демографические характеристики и применение препарата	Иринотекана гидрохлорид/фторурацил/кальция фолинат	Фторурацил/кальция фолинат	Иринотекана гидрохлорид	Иринотекана гидрохлорид/фторурацил/кальция фолинат	Фторурацил/кальция фолинат
Медианная интенсивность дозирования (%)					
иринотекан	72	—	75	87	—
фторурацил	71	86	—	86	93
Результаты оценки эффективности					
Подтвержденная частота объективного ответа опухоли ^б (%) [95% ДИ]	39 [33–46]	21 [16–27]	18 [13–24]	35 [28–42]	22 [16–29]
Медианное время до прогрессирования опухоли (месяцы) [95% ДИ]	7,0 [5,4–8,0]	4,3 [3,7–4,6]	4,2 [3,9–5,0]	6,7 [5,7–8,0]	4,4 [3,2–5,5]
Медиана выживаемости (месяцы) [95% ДИ]	14,8 [12,3–17,1]	12,6 [11,1–14,6]	12,0 [11,3–13,5]	17,4 [15,2–20,2]	14,1 [12,6–17,4]

^а См. таблицу 1.

^б Подтверждена через ≥ 4 –6 недель после получения первого подтверждения объективного ответа.

Показатели частоты ответа и времени до прогрессирования опухоли во всех демографических подгруппах и подгруппах, связанных с заболеванием (по категориям возраста, пола, этнического происхождения, общего состояния, степени поражения органов раком, время от постановки диагноза злокачественного новообразования, предшествующей адъювантной терапии и отклонения лабораторных показателей от нормы на исходном уровне) демонстрировали улучшение в исследованиях комбинированной терапии на основе иринотекана гидрохлорида тригидрата по сравнению с фторурацилом/кальция фолинатом. В обоих исследованиях использовался Опросник оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire — EORTC QLQ-C30). Несмотря на отсутствие статистических доказательств того, что между комбинированной терапией иринотекана гидрохлорида тригидратом/фторурацилом/кальция фолинатом и

фторурацилом/кальция фолинатом в виде монотерапии наблюдались существенные различия в отношении улучшения качества жизни (КЖ), описательные данные указывали на общую тенденцию в пользу улучшения КЖ или менее выраженного ухудшения в пользу комбинированной терапии на основе иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Монотерапия при рецидивирующем или прогрессирующем метастатическом колоректальном раке после курса лечения на основе фторурацила

Схема применения 1 раз в неделю

Во всех трех многоцентровых открытых исследованиях фазы II, которые проводились в США и с участием в общей сложности 304 пациентов, использовались повторные циклы лечения иринотекана гидрохлорида тригидратом 1 раз в неделю в течение 4 недель подряд с последующим перерывом длительностью две недели. Эти исследования были разработаны для оценки частоты ответа опухоли и токсичности иринотекана гидрохлорида тригидрата у пациентов с метастатическим колоректальным раком, рецидивировавшим или прогрессировавшим после предшествующей химиотерапии на основе фторурацила. Начальные дозы иринотекана гидрохлорида тригидрата в этих исследованиях составляли 100, 125 или 150 мг/м², при этом доза 150 мг/м² плохо переносилась из-за непереносимости высокой частоты отсроченной диареи и фебрильной нейтропении 4 степени тяжести. Результаты исследований приведены в таблице 4.

Таблица 4. Клинические исследования фазы II со схемой применения 1 раз в неделю

	Исследование			
	A	B	C ^a	C ^a
Количество пациентов	48	90	64	102
Доза (мг/м ² /нед. × 4)	125 ^b	125	125	100
Предшествующая терапия фторурацилом (%)				
Для лечения метастатического заболевания	81,3	65,5	73,4	67,7
≤ 6 месяцев после адъювантной терапии	14,6	6,7	26,6	27,5
> 6 месяцев после адъювантной терапии	2,1	15,6	0,0	2,0
Классификация неизвестна	2,1	12,2	0,0	2,9
Продолжительность лечения (медианная, месяцы)	5,4	3,5	3,9	3,3
Медианная относительная интенсивность дозы (%) ^b	74	67	73	81
Частота объективного ответа (%) ^г [95 % ДИ]	20,8 [9,3–32,3]	13,3 [6,3–20,4]	14,1 [5,5–22,6]	8,8 [3,3–14,3]
Время до ответа (медианное, месяцы)	2,6	1,5	2,8	2,8
Длительность ответа (медианная, месяцы)	6,4	5,9	5,6	6,4

	Исследование			
	А	В	С ^а	С ^а
Выживаемость (медианная, месяцы)	10,4	8,1	10,7	9,3

^а Первоначальная доза в исследовании С составляла 125 мг/м², но была снижена до 100 мг/м², поскольку токсичность при начальной дозе считалась большей, чем в предыдущих исследованиях. Результаты для двух начальных доз анализировали отдельно.

^б Девять пациентов получали 150 мг/м² в качестве начальной дозы; 2 пациента (22,2 %) ответили на терапию иринотекана гидрохлорида тригидратом.

^в Относительная интенсивность дозы для иринотекана гидрохлорида тригидрата на основании запланированной интенсивности дозы 100, 83,3 и 66,7 мг/м²/нед., что соответствует начальным дозам 150, 125 и 100 мг/м², соответственно.

^г Было получено 2 полных ответа и 38 частичных.

Из 304 пациентов, получавших лечение в исследованиях фазы 2, частота ответа на терапию иринотекана гидрохлорида тригидратом была аналогичной у мужчин и женщин и среди пациентов в возрасте младше 65 лет. Частота также была сходной у пациентов с раком толстой кишки или раком прямой кишки, а также у пациентов с одной и несколькими метастатическими опухолями. У пациентов с показателем общего состояния 0 по шкале ВОЗ частота ответа составила 18,5 %, и 8,2 % — у пациентов с показателем общего состояния 1 или 2.

На частоту ответа при применении иринотекана гидрохлорида тригидрата не влияли показатели ответа на предшествующую терапию на основе фторурацила по поводу метастатического заболевания. Пациенты, которые ранее получали облучение органов малого таза, также отвечали на терапию иринотекана гидрохлорида тригидратом приблизительно с такой же частотой, как и пациенты, которые ранее не получали облучение.

В целом в опорных исследованиях стабильное заболевание было зарегистрировано у 148 (48,7 %) из 304 пациентов в выборке «пациенты, которым назначено лечение» и у 145 (55,6 %) из 261 пациентов в выборке «пациенты, пригодные для оценки». В соответствии с результатами исследования С стабильное заболевание во время терапии регистрировали у несколько большей процентной доли пациентов, получавших начальную дозу 125 мг/м² (53,4 %; 103/193), чем начальную дозу 100 мг/м² (39,2 %; 40/102).

Схема применения 1 раз в 3 недели

Было проведено два многоцентровых рандомизированных исследования фазы III со схемой применения 1 раз в 3 недели у пациентов с метастатическим колоректальным раком, рецидивировавшим или прогрессирующим после терапии фторурацилом (n = 535). Вторую линию терапии иринотекана гидрохлорида тригидратом сравнивали с наилучшей поддерживающей терапией в одном исследовании и с инфузионной терапией на основе фторурацила во втором исследовании. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях была выживаемость. Также оценивались показатели клинической пользы и качества жизни. Начальная доза составляла 350 мг/м² и вводилась внутривенно в течение 90 минут до достижения максимальной общей дозы 700 мг. Для пациентов в возрасте 70 лет и старше и для пациентов с показателем общего состояния 2 по шкале ВОЗ начальная доза была снижена до 300 мг/м². В качестве поддерживающей терапии применялись противорвотные средства, атропин и лоперамид, при этом отсроченная диарея сохранялась более 24 часов

несмотря на то, что лоперамид сопровождали 7-дневным курсом антибиотика фторхинолонового ряда.

Было продемонстрировано значительное преимущество в выживаемости при применении иринотекана гидрохлорида тригидрата по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией или инфузионной терапией на основе фторурацила. С поправкой на исходные показатели пациентов (например, общее состояние) выживаемость среди пациентов, получавших иринотекана гидрохлорида тригидрат, оставалась значительно большей, чем в контрольных популяциях ($p = 0,001$ в исследовании 1 и $p = 0,017$ в исследовании 2). Показатели клинической пользы в исследовании 1, определяемые по выживаемости без боли и выживаемости без снижения массы тела, были значительно большими у пациентов, получавших иринотекана гидрохлорида тригидрат, чем у пациентов в группе наилучшей поддерживающей терапии ($p = 0,01$ и $p = 0,05$ соответственно). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Клинические исследования фазы III со схемой применения 1 раз в 3 недели

	Исследование 1		Исследование 2	
	Иринотекана гидрохлорида тригидрат	Наилучшая поддерживающая терапия	Иринотекана гидрохлорида тригидрат	Фторурацил ^a
Количество пациентов	189	90	127	129
Предшествующая терапия фторурацилом (%)				
Для лечения метастатического заболевания	70	63	58	68
$\leq 3/6$ месяцев после адъювантной терапии ^b	27	36	38	23
$> 3/6$ месяцев после адъювантной терапии ^b	3	0	5	9
Продолжительность лечения (средняя, месяцы) [95 % ДИ]	4,6 [4,2–5,0]	—	4,4 [3,8–5,0]	3,7 [3,3–4,1]
Медианная относительная интенсивность дозы (%) ^b	94	—	95	81–99
Выживаемость (медианная, месяцы) [95 % ДИ]	9,2 [8,4–10,7]	6,5 [5,0–7,6]	10,8 [9,5–12,8]	8,5 [7,7–10,5]
1-летняя выживаемость (%) [95 % ДИ]	36,2 [29,3–43,1]	13,8 [6,7–20,9]	44,8 [36,2–53,4]	32,4 [24,3–40,5]

	Исследование 1		Исследование 2	
	Иринотекана гидрохлорида тригидрат	Наилучшая поддерживающая терапия	Иринотекана гидрохлорида тригидрат	Фторурацил ^а
Выживаемость без прогрессирования (медиана, месяцы) [95 % ДИ]	—	—	4,2 [3,8–4,8]	2,9 [2,6–3,7]
Выживаемость без симптомов (медиана, месяцы) [95 % ДИ]	5,9 [3,8–7,6]	4,1 [2,2–6,9]	8,1 [6,1–10,7]	7,0 [4,4–8,7]
Выживаемость без боли (медиана, месяцы) [95 % ДИ]	6,9 [5,8–8,4]	2,0 [1,8–5,1]	10,3 [7,8–**]	8,5 [6,2–10,2]
Медиана выживаемости без ухудшения общего состояния (%) [95 % ДИ]	5,7 [4,3–6,6]	3,3 [1,9–3,7]	6,4 [5,2–7,6]	5,1 [4,2–6,2]
Время до снижения массы тела ≥ 5 % (медиана, месяцы) [95 % ДИ]	6,4 [5,5–7,6]	4,2 [3,4–5,1]	8,9 [6,7–12,3]	7,4 [4,7–11,6]

^а Использовали одну из следующих схем терапии фторурацилом:

- (i) Кальция фолинат в дозе 200 мг/м² в/в в течение 2 часов, затем фторурацил 400 мг/м² в/в болюсно, затем фторурацил в дозе 600 мг/м² в виде непрерывной в/в инфузии в течение 22 часов в дни 1 и 2 каждые 2 недели.
- (ii) Фторурацил в дозе 250–300 мг/м²/сутки в виде длительной непрерывной в/в инфузии до проявления токсичности.
- (iii) Фторурацил в дозе 2,6–3 г/м²/сутки в/в в течение 24 часов каждую неделю в течение 6 недель с кальция фолинатом в дозе 20–500 мг/м²/сутки или без кальция фолината в/в каждую неделю в течение 6 недель с 2-недельным перерывом между циклами.

^б Исследование 1 ≤ 6 месяцев; исследование 2 ≤ 3 месяцев.

^в Относительная интенсивность дозы иринотекана гидрохлорида тригидрата на основании запланированной интенсивности дозы 116,7 мг/м²/неделю. Интенсивность дозы у пациентов, получавших фторурацил в исследовании 2, варьировалась в зависимости от типа режима.

** Невозможно рассчитать из-за небольшого размера выборки.

В двух исследованиях фазы III качество жизни оценивали с помощью опросника Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30). В исследовании 1 показатель общего качества жизни был значительно выше у пациентов, получавших иринотекана гидрохлорида тригидрат, чем у пациентов, получавших наилучшую поддерживающую терапию ($p = 0,0013$). В исследовании 2 показатели общего качества жизни были аналогичными у пациентов, получавших иринотекана гидрохлорида тригидрат или фторурацил в виде инфузии.

Другие исследования

Японское открытое неконтролируемое исследование фазы II с участием пациентов с немелкоклеточным раком легкого включало в общей сложности 153 пациента. В этом исследовании пневмонит был зарегистрирован у 6,2 % (9/146) пациентов. Один пациент умер от интерстициального пневмонита. Иринотекана гидрохлорида тригидрат вводили в дозе 100 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю. Коррекция дозы производилась в соответствии с токсичностью, а лечение продолжали до прогрессирования заболевания или появления неприемлемого уровня токсичности (каждый пациент должен был получить не менее трех доз).

5.2. Фармакокинетические свойства

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 6.

Таблица 6. Резюме средних ($\pm$ стандартное отклонение) фармакокинетических параметров иринотекана гидрохлорида тригидрата и SN-38 у пациентов с солидными опухолями

Доза (мг/м ²)	Иринотекана гидрохлорида тригидрат					SN-38		
	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 ± 797	10200 ± 3270	5,8 ^a ± 0,7	110 ± 48,5	13,3 ± 6,01	26,3 ± 11,9	229 ± 108	10,4 ^a ± 3,1
340 (n = 6)	3392 ± 874	20604 ± 6027	11,7 ^b ± 1,0	234 ± 69,6	13,9 ± 4,00	56,0 ± 28,2	474 ± 245	21,0 ^b ± 4,3

C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови;

AUC_{0–24} — 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 (UGT1A1) 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]-карбонилоксиампсоттецина) и второстепенного метаболита, NPC (7-этил-10-(4-амино-1-пиперидино)) карбонилоксиампсоттецина.

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 4.2).

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 4.4).

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 4.2).

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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность

Иринотекана гидрохлорида тригидрат оказывал кластогенное действие как *in vitro* (клетки яичника китайского хомячка), так и *in vivo* (микроядерный тест на мышах). Иринотекана гидрохлорида тригидрат и SN-38 не продемонстрировали мутагенность в тесте Эймса *in vitro*.

Канцерогенность

Долгосрочные исследования канцерогенности иринотекана гидрохлорида тригидрата не проводились. Однако крысам внутривенно вводили иринотекана гидрохлорида тригидрат в

дозах 2 мг/кг или 25 мг/кг 1 раз в неделю в течение 13 недель (AUC примерно в 1,3 раза выше значений у пациентов, получавших препарат в дозе 125 мг/м²), а затем давали восстановиться в течение 91 недели. В этих условиях наблюдалась значимая линейная тенденция для частоты возникновения комбинированных стромальных полипов эндометрия рога матки и стромальных сарком эндометрия в зависимости от дозы.

Гиперчувствительность

В клинических исследованиях антигенность иринотекана гидрохлорида тригидрата не наблюдалась, но в исследованиях пассивной кожной анафилаксии у морских свинок и кроликов, а также в исследованиях активной системной анафилаксии у морских свинок наблюдалась антигенность иринотекана гидрохлорида тригидрата. В этих испытаниях оба вида животных вырабатывали антитела к иринотекану гидрохлорида тригидрату, и было зарегистрировано несколько случаев смерти морских свинок, сенсибилизированных к иринотекану гидрохлорида тригидрату.

Беременность

Внутривенное введение иринотекана гидрохлорида тригидрата в дозе 6 мг/кг/сутки крысам (AUC примерно в 0,2 раза выше соответствующих значений у пациентов, получавших препарат в дозе 125 мг/м²) и кроликам (около половины рекомендуемой еженедельной начальной дозы для человека из расчета в мг/м²) в период органогенеза является эмбриотоксичным, что характеризуется повышенной постимплантационной гибелью и снижением количества живых плодов. Иринотекан гидрохлорида тригидрат оказывал тератогенное действие у крыс в дозах, превышающих 1,2 мг/кг/сутки (AUC примерно 1/40 от соответствующих значений у пациентов, получавших препарат в дозе 125 мг/м²), и у кроликов в дозе 6,0 мг/кг/сутки. Тератогенное действие включало различные внешние, висцеральные и скелетные аномалии.

Лактация

У крыс радиоактивность появилась в молоке в течение 5 минут после внутривенного введения меченного радиоактивным изотопом иринотекана гидрохлорида тригидрата, и его концентрация увеличивалась до 65 раз через 4 часа после введения (относительно концентраций в плазме). Было показано, что иринотекан гидрохлорида тригидрат нарушает способность к обучению и вызывает задержку постнатального развития у крыс.

Фертильность

После внутривенного введения иринотекана гидрохлорида тригидрата крысам в дозах до 6мг/кг/сутки значимых нежелательных явлений в отношении фертильности и общей репродуктивной функции не наблюдалось. После многократного ежедневного введения иринотекана гидрохлорида тригидрата наблюдалась атрофия мужских репродуктивных органов как у грызунов при дозе 20 мг/кг (значение AUC приблизительно равно значению у пациентов, получавших препарат в дозе 125 мг/м² в неделю), так и у собак при дозе 0,4 мг/кг (значение AUC примерно на 1/15 от значения у пациентов, получавших препарат в дозе 125 мг/м² в неделю).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол

Молочная кислота

Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (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 (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Раствор препарата Иринотел должен быть использован сразу же после разведения (см. раздел 6.6).

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 2–8°C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 15 до 30 °C, в защищённом от света месте. Не замораживать. Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

При использовании препарата должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. Необходимо пользоваться перчатками,

маской и очками. При попадании раствора препарата Иринотел или инфузионного раствора на кожу ее следует тщательно промыть водой с мылом. При попадании препарата Иринотел или его раствора на слизистые оболочки их следует немедленно промыть водой.

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.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фрезениус Каби»

125167 г. Москва, Ленинградский проспект, дом 37, корп. 9, ЭТ.3, ПОМ. XXIV, КОМ.15

Тел.: +7 (495) 988-45-78

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Иринотел доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>