

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иринотекан

Каждый мл концентрата содержит 20 мг иринотекана (в виде гидрохлорида тригидрата).

Каждый флакон 2 мл содержит 40 мг иринотекана (в виде гидрохлорида тригидрата).

Каждый флакон 5 мл содержит 100 мг иринотекана (в виде 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 от желтоватого до желтого цвета (допускается зеленоватый оттенок).

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

Препарат Иринотекан-Тева показан взрослым пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком ободочной и прямой кишки:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат предназначен для применения только у взрослых.

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

Режим дозирования*В режиме монотерапии*

Препарат Иринотекан-Тева применяется в дозе 125 мг/м² поверхности тела еженедельно в течение 4 недель в виде 90–минутной внутривенной инфузии каждые 2 недели, а также 350 мг/м² в виде

одночасовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

В составе комбинированной химиотерапии

С фторурацилом и кальция фолинатом доза препарата Иринотекан-Тева 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-Тева терапию следует продолжать до тех пор, пока отмечается ответ на лечение или не наблюдается роста опухоли. В процессе терапии 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 Иринотекан-Тева с 125 мг/м² до 100 мг/м² и с 350 мг/м² до 300 мг/м², а также снижение дозы с 125 мг/м² до 100 мг/м² и с 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-Тева 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 использовать рекомендации по применению капецитабина в комбинированной терапии, содержащиеся в специальной литературе.

Введение препарата Иринотекан-Тева не следует проводить в случаях, когда количество нейтрофилов в периферической крови менее 1500 клеток/мкл крови, и пока не будут полностью купированы такие осложнения химиотерапии, как тошнота, рвота и, особенно, диарея. Введение препарата до разрешения всех нежелательных реакций можно отложить на 1–2 недели. В случае, когда 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 100000/мкл) или фебрильная нейтропения (количество нейтрофилов 1000/мкл и менее в сочетании с повышением температуры тела выше 38 °С), или инфекционные осложнения, или тяжелая диарея, или другая негематологическая токсичность 3–4 степени, последующие дозы препарата Иринотекан-Тева и, при необходимости, фторурацила при наличии указанных явлений следует снизить на 15–20%. При появлении объективных признаков прогрессирования злокачественного новообразования или развитии неконтролируемой токсичности терапию препаратом Иринотекан-Тева следует прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты со сниженной активностью UGT1A1

Пациенты, с вариантами UGT 1A1*28 или *6 (особенно гомозиготные) имеют повышенный риск возникновения нежелательных реакций, таких как нейтропения и диарея. У гомозиготных пациентов следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы иринотекана (см. раздел 4.4.). Кроме того, *28 или *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, уменьшение дозы препарата следует проводить на основании индивидуальной переносимости лечения.

Пациенты пожилого возраста

Какие-либо особенности применения препарата Иринотекан-Тева 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 с нарушением функции почек

Данные по безопасности и эффективности отсутствуют. Препарат необходимо применять с осторожностью. Препарат не рекомендуется пациентам, получающим гемодиализ.

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 терапию препаратом Иринотекан-Тева следует прекратить.

Дети

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

Способ применения

Препарат Иринотекан-Тева вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 30 минут и не более 90 минут.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним
Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению 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 желтой лихорадки (см. раздел 4.5.);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- детский возраст (данные по безопасности и эффективности у детей отсутствуют).

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 тромбоэмболических осложнений, пожилой возраст.

Особые указания

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

У пациентов, получающих Иринотекан-Тева, необходимо еженедельно проводить развернутый клинический анализ крови и следить за функцией печени. Диарея, возникающая как следствие цитотоксического действия препарата (отсроченная диарея), обычно отмечается не ранее 24 часов после введения препарата Иринотекан-Тева (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-Тева.

Пациента необходимо заранее предупредить о возможности развития у него отсроченной диареи. Пациенты должны немедленно информировать своего врача о возникновении диареи и 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 выше 38 °С и количество нейтрофилов менее 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-Тева рекомендовано профилактическое введение атропина.

Перед каждым циклом терапии препаратом Иринотекан-Тева рекомендуется профилактическое назначение противорвотных препаратов. Их необходимо принимать в день проведения терапии, как минимум за 30 минут до введения препарата. 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 опухолей.

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 нежелательных реакций, 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.

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-Тева 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), апалутамид, атазанавир и кетоконазол (необходимо отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом), которые изменяют клиренс иринотекана.

Во время лечения препаратом Иринотекан-Тева и, по крайней мере, в течение 3 месяцев после прекращения терапии, должны применяться надежные методы контрацепции.

Вспомогательные вещества

Сорбитол

Данный лекарственный препарат содержит сорбитол. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат. Перед назначением данного лекарственного препарата необходимо собрать подробный анамнез в отношении симптомов наследственной непереносимости фруктозы у каждого пациента.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну дозу, т. е. практически не содержит натрия.

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), мощным индуктором (апалутамид) - 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 при участии 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 препаратами – ингибиторами указанных ферментов.

В частности, 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 и не принимать кетоконазол в течение терапии иринотеканом.

Иринотекан не следует смешивать с другими препаратами в одном флаконе.

Введение живых или ослабленных вакцин пациентам, проходящим курс лечения противоопухолевыми средствами, включая иринотекан, может привести к серьезным или фатальным инфекциям. Необходимо избегать вакцинации живыми вакцинами у пациентов, получающих иринотекан. Инактивированная вакцина (или убитая 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 противоопухолевыми препаратами.

Одновременное применение противопоказано:

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

Одновременное применение не рекомендуется:

- живые ослабленные вакцины (кроме вакцины желтой лихорадки): риск развития системных заболеваний, возможно с летальным исходом (например, инфекций). Такой риск повышается у пациентов, иммунитет которых уже ослаблен основным заболеванием. У таких пациентов следует применять инактивированные вакцины (например, против полиомиелита);
- фенитоин: риск обострения судорог в связи со снижением абсорбции фенитоина в желудочно-кишечном тракте на фоне одновременного применения с противоопухолевыми препаратами или повышенный риск увеличения токсичности на фоне более активного метаболизма в печени, индуцированного фенитоином.

Следует применять с осторожностью:

- циклоспорин, такролимус: значительная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.

Нет информации, что иринотекан подвержен влиянию *цетуксимаба* или наоборот.

Противоопухолевые средства (включая 5-фторурацил):

- нежелательные реакции иринотекана, такие как миелосупрессия, могут усугубляться другими противоопухолевыми средствами, имеющими аналогичный профиль нежелательных реакций.

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 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.

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.

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

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время терапии препаратом Иринотекан-Тева головокружения и зрительных расстройств, которые развиваются в течение 24 часов после введения препарата. При возникновении этих симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

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 ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Нейтропения 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^{ой} 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.

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

При 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^{му} 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, тромбофлебит глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболию сосудов нижних конечностей, остановку сердца, инфаркт миокарда, ишемию сердечной мышцы, нарушение кровообращения в периферических сосудах, тромбоэмболию легочной артерии, внезапную смерть, тромбофлебит, тромбоз, сосудистые нарушения).

Желудочно-кишечные нарушения: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, анорексия, мукозиты, запоры, кандидоз желудочно-кишечного тракта, икота.

Сообщалось о редких случаях развития псевдомембранозного колита, кишечной непроходимости, кровотечений из желудочно-кишечного тракта, перфорации кишечника, повышения активности амилазы или липазы. Диарея, возникающая позже, чем через 24 часа после применения препарата (отсроченная диарея), является дозолимитирующим токсическим эффектом иринотекана.

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

Острый холинергический синдром, проявляющийся такими симптомами, как ранняя диарея (диарея, возникающая в течение 8^{ми} 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.

Нарушения со стороны нервной системы: непроизвольные мышечные подергивания или судороги, парестезии, астения, нарушение походки, спутанность сознания, головная боль.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, легочные инфильтраты, ринит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко - кожная сыпь, кожные проявления, анафилактический шок и анафилактоидные реакции.

Прочие: алопеция, лихорадка, преходящие нарушения речи, местные реакции; транзитное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, концентрации билирубина, креатинина и азота мочевины в сыворотке крови; гипокалиемия, гипомagnesемия, 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.

Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационный период:

Инфекции и инвазии

Сообщалось о развитии бактериальных, грибковых и вирусных инфекций.

Нежелательные реакции, 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 сообщения 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, 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/м² 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, фармакодинамические эффекты

Иринотекан – полусинтетическое производное камптотецина, является специфическим ингибитором клеточного фермента топоизомеразы I. В тканях препарат метаболизируется с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит по своей активности иринотекан. Иринотекан и метаболит SN-38 стабилизируют комплекс топоизомеразы I с ДНК, что препятствует ее репликации.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетический профиль иринотекана не зависит от дозы.

Абсорбция

Максимальная плазменная концентрация (C_{max}) иринотекана и SN-38 достигается к концу внутривенной инфузии в рекомендованной дозе 350 мг/м² и составляет 7,7 мкг/мл и 56 нг/мл соответственно, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – 34 мкг·ч/мл и 451 нг·ч/мл.

Распределение

Распределение препарата в плазме крови двух- или трехфазное. Объем распределения – 157 л/м².

Биотрансформация

Метаболизируется в основном в печени под действием фермента карбоксиэстеразы до активного метаболита SN-38. Связь с белками плазмы крови для иринотекана составляет приблизительно 65%, для его активного метаболита SN-38 – 95%.

Элиминация

Средний период полувыведения препарата ($T_{1/2}$) в первую фазу составляет 12 минут, во вторую фазу – 2,5 часа и в последней фазе – 14,2 часа. Среднее значение плазменного клиренса – 15 л/ч/м². С почками в течение 24 часов выделяется в среднем 20% неизмененного препарата и 0,25% в виде метаболита SN-38. С желчью выводится около 30% препарата, как в неизмененном виде, так и в виде метаболита SN-38 глюкуронида.

У пациентов с повышением концентрации билирубина в 1,5–3 раза от верхней границы нормы клиренс иринотекана снижается приблизительно на 40%. У данных пациентов при введении иринотекана в дозе 200 мг/м² системное воздействие препарата в плазме крови сопоставимо с введением дозы 350 мг/м² онкологическим больным с нормальной функцией печени.

Фторурацил и кальция фолиат не влияют на фармакокинетику иринотекана.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол

Молочная кислота

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)

3 года.

Условия хранения приготовленного раствора

Если разведение выполнено с соблюдением правил асептики (например, в установке ламинарного воздушного потока), раствор препарата Иринотекан-Тева 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 в случае хранения при температуре 2 °C – 8 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C, в оригинальной упаковке.

Условия хранения после приготовления раствора см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл или по 5 мл во флаконы боросиликатного темного стекла типа I (Евр.Ф.) номинального объема 5 мл, герметично укупоренные бромбутиловой резиновой пробкой типа I (Евр.Ф.) с обкаткой колпачком алюминиевым с полипропиленовым диском. Флаконы могут быть покрыты прозрачным защитным слоем из термоусадочной пленки.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

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

Меры предосторожности при работе с препаратом

При приготовлении раствора препарата Иринотекан-Тева 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 Иринотекан-Тева или инфузионного раствора на кожу необходимо сразу же промыть ее водой с мылом. При попадании препарата Иринотекан-Тева или его раствора на слизистые оболочки необходимо немедленно промыть 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.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Раствор препарата Иринотекан-Тева 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. В случае обнаружения осадка препарат должен быть утилизирован.

Раствор препарата Иринотекан-Тева должен быть использован сразу же после разведения.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Исландия

Активис Групп ПТС ехф.

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

Тел.: +7 (495) 644 22 34

Факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПРЕВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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