

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иринотекан.

Каждый мл концентрата содержит 20 мг иринотекана гидрохорида тригидрата.

Один флакон с объёмом 2 мл концентрата содержит 40 мг иринотекана гидрохорида тригидрата.

Один флакон с объёмом 5 мл концентрата содержит 100 мг иринотекана гидрохорида тригидрата.

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

Сорбитол

Концентрат иринотекана для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл содержит 90 мг сорбита в каждом 2 мл раствора, что эквивалентно 90 мг/2 мл.

Иринотекан 20 мг/мл концентрат для раствора для инфузий содержит 225 мг сорбита в каждом 5 мл раствора, который эквивалентно 225 мг/5 мл.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный, от бесцветного с желтоватым оттенком до светло-желтого или светло-зеленовато-желтого цвета раствор.

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

Иринотекан предназначен к применению только для взрослых пациентов.

Тригидрат гидрохлорида иринотекана препятствует росту и распространению раковых клеток в организме.

Лечение пациентов с распространенным колоректальным раком:

- в комбинации с 5-фторурацилом и фолиевой кислотой у пациентов, которые не получали предварительной химиотерапии для лечения прогрессирующего заболевания;
- в качестве монотерапии у пациентов, которым схема лечения с применением 5-фторурацила оказалась неэффективной.

В комбинации с цетуксимабом для лечения пациентов с EGFR-экспрессирующим метастатическим колоректальным раком с диким типом гена K.RAS, которые не получали ранее терапию метастатического рака или для которых цитотоксическое лечение с применением иринотекана оказалось неэффективным (см. раздел 5.1).

В комбинации с 5-фторурацилом, фолиевой кислотой и бевацизумабом иринотекан применяется в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатической карциномой толстого кишечника или прямой кишки.

В комбинации с капецитабином (в сочетании с бевацизумабом или без него) иринотекан применяется в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

При монотерапии у пациентов, ранее получавших лечение:

350 мг/м² вводят путем внутривенной инфузии продолжительностью 30-90 минут каждые три недели (см. разделы 4.4 и 6.6).

При комбинированной терапии у пациентов, которые ранее не получали лечение:

180 мг/м² вводят путем внутривенной инфузии продолжительностью 30-90 минут каждые две недели, с последующим введением фолиевой кислоты и 5-фторурацила (см. раздел 5.1).

При необходимости введения цетуксимаба необходимо обратиться к общей характеристике данного лекарственного препарата.

Как правило, используется такая же доза иринотекана, которая вводилась во время последних циклов предшествующей схемы терапии, включающей иринотекан.

Иринотекан не следует вводить раньше, чем через 1 час после окончания введения цетуксимаба.

При необходимости введения бевацизумаба необходимо обратиться к общей характеристике данного лекарственного препарата.

При необходимости введения капецитабина необходимо обратиться к общей характеристике данного лекарственного препарата.

Корректировка дозы

Иринотекан следует вводить после восстановления нежелательных реакций до степени 0 или 1 по классификации NCI-CTC (общие критерии токсичности Национального института рака), а также после полного прекращения диареи, вызванной лечением.

В начале последующего цикла инфузионной терапии дозу Иринотекан и 5-фторурацила по возможности следует снизить в соответствии с наихудшей степенью нежелательных реакций, наблюдаемых во время предыдущего лечения. Лечение должно быть отложено на 1-2 недели для восстановления после нежелательных реакций, связанных с лечением.

При наличии следующих нежелательных реакций, при возможности, необходимо снижение дозы Иринотекан и/или 5-фторурацила на 15-20%:

- гематологическая токсичность: нейтропения 4-й степени, фебрильная нейтропения (нейтропения 3-4-й степени и высокая температура 2-4-й степени), тромбоцитопения и лейкопения (4-й степени);

- негематологическая токсичность (3-4-й степени).

Рекомендации по корректировке дозы цетуксимаба при использовании в комбинации с иринотеканом должны соответствовать общей характеристике данного лекарственного препарата.

В комбинации с капецитабином у пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуется снижение начальной дозы капецитабина до 800 мг/м² два раза в день в соответствии с общей характеристикой капецитабина. Также необходимо обратиться к рекомендациям по корректировке дозы при использовании в комбинированных схемах терапии, приведенным в общей характеристике капецитабина.

Продолжительность лечения

Лечение препаратом Иринотекан следует продолжать до объективного прогрессирования заболевания либо до развития неприемлемой токсичности.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

При монотерапии: уровень билирубина в крови (превышение верхнего предела нормального диапазона до 3 раз) у пациентов с общим состоянием ≤ 2 определяет начальную дозу ИРИНОТЕКАН. У пациентов с гипербилирубинемией и увеличением протромбинового времени больше, чем на 50%, клиренс иринотекана понижен и, следовательно, повышен риск развития гепатотоксичности (см. раздел 5.2). Таким образом, у данной группы пациентов требуется еженедельно проводить развернутый анализ крови.

- для пациентов с уровнем билирубина, превышающим верхнюю границу нормы в 1,5 раза, рекомендуемая доза Иринотекан составляет 350 мг/м²;
- для пациентов, у которых уровень билирубина превышает верхний предел нормального диапазона в 1,5-3 раза, рекомендуемая доза Иринотекан составляет 200 мг/м²;
- для пациентов, у которых уровень билирубина превышает верхний предел нормального диапазона более чем в 3 раза, Иринотекан не рекомендуется к применению (см. разделы 4.3 и 4.4).

Отсутствуют данные относительно пациентов с печеночной недостаточностью, которые получали комбинированную терапию с иринотеканом.

Пациенты с нарушениями функции почек

Иринотекан не рекомендуется для применения у пациентов с нарушениями функции почек, так как исследования у этой группы пациентов не проводились (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Не проводилось специальных фармакокинетических исследований в группе пациентов пожилого возраста. Тем не менее, следует с осторожностью подбирать дозу в данной популяции, что связано с большей частотой снижения биологических функций у пациентов пожилого возраста. Для данной группы пациентов необходимо интенсивное наблюдение (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность Иринотекан у детей на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Иринотекан вводят в периферическую или центральную вену.

Меры предосторожности, которые необходимо предпринять перед обращением с лекарственным препаратом или его применением см. в разделе 6.6. Инструкцию по разведению лекарственного препарата перед введением см. в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу иринотекана гидрохлорида тригидрату или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Хронические воспалительные заболевания кишечника и/или кишечная непроходимость;
- Лактация (см. раздел 4.6);
- Более чем трехкратное превышение верхней границы нормы билирубина (см. раздел 4.4);
- Выраженное угнетение костномозгового кроветворения;
- Общее состояние здоровья пациента >2 (по классификации ВОЗ);
- Совместное применение с препаратами зверобоя продырявленного (экстракт травы, содержащий Гиперикум) (см. раздел 4.5);
- Живые аттенуированные вакцины (против желтой лихорадки, ветряной оспы, опоясывающего лишая, кори, паротита, краснухи, туберкулеза, ротавируса, гриппа) и в течение 6 месяцев после прекращения химиотерапии; (см. раздел 4.5).

В случае комбинированного применения с цетуксимабом, бевацизумабом или капецитабином дополнительные противопоказания к применению приведены в общих характеристиках соответствующих лекарственных препаратов.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Иринотекан необходимо применять только в специализированных химиотерапевтических отделениях под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Учитывая характер и частоту нежелательных реакций, в следующих случаях Иринотекан следует назначать только после оценки соотношения ожидаемой пользы и возможных

терапевтических рисков:

- у пациентов с фактором риска, особенно с функциональным статусом ВОЗ равным 2;

- в редких случаях, когда представляется маловероятным, что пациенты станут соблюдать рекомендации по устранению нежелательных реакций (необходимость в немедленном и длительном лечении диареи в сочетании с высоким потреблением жидкости в начале отсроченной диареи). Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение в условиях стационара.

При использовании иринотекана в качестве монотерапии, как правило, используется схема применения «каждые 3 недели». Тем не менее, возможна схема еженедельного дозирования у пациентов, которым может требоваться более тщательное последующее наблюдение, или тем, у кого существует высокий риск развития тяжелой нейтропении (см. раздел 5).

Отсроченная диарея

Пациенты должны быть осведомлены о риске развития отсроченной диареи, которая может развиваться через 24 часа после введения иринотекана и в любое время до следующего цикла. При монотерапии среднее время до появления первого жидкого стула приходилось на 5-й день после введения иринотекана. Пациенты должны срочно сообщить своему лечащему врачу о возникновении данной нежелательной реакции и сразу же начать соответствующую терапию.

Пациентами с повышенным риском возникновения диареи являются пациенты, которые ранее проходили курс лучевой терапии в области живота/таза, пациенты с лейкоцитозом на исходном уровне, пациенты, имеющие функциональный статус >2 и женщины. При отсутствии правильного лечения диарея может быть опасна для жизни, особенно если у пациента одновременно присутствует нейтропения.

При первом возникновении жидкого стула пациент должен начать принимать большие объемы напитков, содержащих электролиты, и немедленно начать соответствующую противодиарейную терапию. Противодиарейную терапию назначают в отделении, где вводили иринотекан. После выписки из больницы пациенты должны получить назначенные препараты, которые они могут использовать при диарее, как только она начнется. Кроме того, они должны проинформировать своего лечащего врача или отделение, где вводился иринотекан, о появлении и времени появления диареи.

В настоящее время рекомендуемое противодиарейное лечение состоит из высоких доз лоперамида (4 мг в первый прием, а затем 2 мг каждые 2 часа). Это лечение следует продолжать без корректировок в течение 12 часов после последнего жидкого стула. Ни в коем случае нельзя принимать лоперамид более 48 часов подряд в данных дозах из-за риска развития паралитической кишечной непроходимости, или менее 12 часов.

В дополнение к антидиарейному лечению следует проводить профилактическое лечение антибиотиком широкого спектра действия, когда диарея связана с тяжелой формой нейтропении (количество нейтрофилов $<500/\text{мм}^3$).

В дополнение к лечению антибиотиками рекомендуется госпитализация для контроля диареи в следующих случаях:

- диарея сопровождается высокой температурой;
 - тяжелая диарея (требуется внутривенное введение жидкостей);
 - диарея, сохраняющаяся более 48 часов после начала приема высоких доз лоперамида.
- Лоперамид не следует назначать в профилактических целях пациентам, которые испытывали отсроченную диарею при предыдущих циклах терапии.

У пациентов, которые пережили тяжелую диарею, рекомендуется снижение дозы при последующих циклах (см. раздел 4.2).

Гематология

Во время лечения иринотеканом рекомендуется еженедельный развернутый клинический анализ крови. Пациенты должны быть осведомлены о риске развития нейтропении и значении повышения температуры. Фебрильную нейтропению (температура $>38^{\circ}\text{C}$ и количество нейтрофилов <1000 клеток/ мм^3) следует срочно лечить в больнице с назначением внутривенных антибиотиков широкого спектра действия.

У пациентов, которые испытывали тяжелые гематологические явления, при последующем введении рекомендуется снижение дозы препарата (см. раздел 4.2).

Существует повышенный риск развития инфекций и гематологической токсичности у пациентов с тяжелой формой диареи. У пациентов с тяжелой формой диареи необходимо выполнить полный анализ крови.

Печеночная недостаточность

Функциональные пробы печени должны быть выполнены перед началом лечения и перед каждым циклом.

Еженедельный полный анализ крови следует проводить у пациентов со значениями билирубина в 1,5-3 раза выше верхнего предела нормального диапазона, так как снижение клиренса иринотекана у этих пациентов связано с увеличением риска развития гематотоксичности. В отношении пациентов с уровнем билирубина, более чем в 3 раза превышающим верхний предел нормального диапазона (см. раздел 4.3).

Тошнота и рвота

Профилактическое лечение противорвотными препаратами рекомендуется перед каждым применением иринотекана. Тошнота и рвота встречаются часто. Пациентов с рвотой, связанной с отсроченной диареей, требуется госпитализировать для лечения как можно быстрее.

Острый холинергический синдром

При развитии острого холинергического синдрома (определяется как ранняя диарея и такие симптомы, как потливость, спастические боли в животе, слюнотечение и сужение зрачка, обильное слезотечение) следует вводить атропина сульфат (0,25 мг подкожно), если отсутствуют клинические противопоказания (см. раздел 4.8).

Эти симптомы могут наблюдаться во время или вскоре после инфузии иринотекана, предполагается, что они связаны с антихолинэстеразной активностью исходного соединения иринотекана и, как ожидается, будут чаще возникать при более высоких дозах иринотекана.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов астмой. У пациентов, которые испытывали острый и тяжелый холинергический синдром, с последующими дозами иринотекана рекомендуется профилактическое применение атропина сульфата.

Заболевания дыхательных путей

Интерстициальное заболевание легких, проявляющееся инфильтрацией легких, при терапии иринотеканом встречается редко. Интерстициальное заболевание легких может привести к летальному исходу.

ИРИНОТЕКАН может увеличивать риск возникновения тромбов в венах ног или легких, которые может перемещаться в другие части тела, такие как мозг.

Факторы риска, которые могут быть связаны с развитием интерстициальной болезни легких, включают в себя использование токсичных для легких препаратов, лучевой терапии и колониестимулирующих факторов. Следует вести тщательное наблюдение за пациентами с факторами риска до и во время терапии иринотеканом для своевременного обнаружения респираторных симптомов.

Экстравазация

Хотя иринотекан не обладает кожно-нарывным действием, следует соблюдать осторожность во избежание экстравазации и проверять место инфузии на наличие признаков воспаления. При возникновении экстравазации рекомендуется промывание места введения и прикладывание льда.

Пациенты пожилого возраста

В связи с большей частотой снижения биологических функций, в частности функции печени, подбор дозы иринотекана пациентам пожилого возраста следует проводить с осторожностью (см. раздел 4.2).

Хроническое воспалительное заболевание кишечника и/или кишечная непроходимость

Пациентам не следует назначать иринотекан до разрешения кишечной непроходимости (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушениями функции почек

На фоне применения иринотекана отмечается повышение концентрации креатинина в сыворотке, а также азота и мочевины в 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.

Лучевая терапия

Пациенты, которые ранее получали лучевую терапию области таза/брюшной полости, подвергаются повышенному риску развития миелосупрессии на фоне терапии иринотеканом. Врачи должны быть осторожны при лечении пациентов с предшествующим обширным облучением (например, >25% облученного костного мозга и в течение 6 недель до начала лечения иринотеканом). В зависимости от выбранной схемы лечения для этой группы пациентов могут быть применены особые рекомендации относительно дозирования (см. раздел 4.2).

Заболевания сердца

Ишемия миокарда наблюдалась при лечении иринотеканом преимущественно у пациентов с сопутствующими болезнями сердца, другими известными факторами риска для развития болезни сердца или предыдущей химиотерапией (см. раздел 4.8).

Следовательно, пациенты с известными факторами риска должны находиться под тщательным контролем, и необходимо принимать меры по минимизации всех других факторов риска (например, курение, гипертензия и гиперлипидемия).

Сосудистые нарушения

Иринотекан редко вызывал тромбоэмболические осложнения (тромбоэмболия легочной артерии, венозный тромбоз и артериальная тромбоэмболия) у пациентов с множественными факторами риска, помимо новообразований.

Другие указания

Нечасто наблюдались случаи почечной недостаточности, гипотензии или недостаточности кровообращения у пациентов, которые испытали эпизоды обезвоживания, связанного с диареей и/или рвотой или сепсисом.

Необходимо использовать противозачаточные средства во время терапии и в течение трех месяцев после ее прекращения.

Одновременное применение иринотекана с сильным ингибитором (например, кетоконазолом) или индуктором (например, рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, апалутамидом) CYP3A4 может изменить метаболизм иринотекана, поэтому следует избегать данной комбинации (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Так как Иринотекан в качестве вспомогательного вещества содержит сорбитол, не следует принимать этот препарат пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы.

Иринотекан содержит натрий. Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть по сути не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказано одновременное применение

– Зверобой: в небольшом фармакокинетическом исследовании (n=5), в котором иринотекан в дозе 350 мг/м² применяли вместе с 900 мг зверобоя (зверобой продырявленный, *Hypericum perforatum*), наблюдалось снижение плазменной концентрации активного метаболита иринотекана, SN-38, на 42%. Так как зверобой снижает плазменную концентрацию SN-38, одновременное применение зверобоя и иринотекана не рекомендовано.

– Живые аттенуированные вакцины (например, вакцина против желтой лихорадки): риск генерализованной реакции на вакцину, возможно со смертельным исходом. Одновременное применение противопоказано во время лечения иринотеканом и в течение 6 месяцев после прекращения химиотерапии. Могут вводиться убитые или инактивированные вакцины, однако ответ на такие вакцины может быть снижен.

Одновременное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4)

Одновременное применение иринотекана с сильными ингибиторами или индукторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) может изменить метаболизм иринотекана, поэтому следует избегать такого взаимодействия (см. раздел 4.4):

Лекарственные препараты, сильно индуцирующие CYP3A4 и/или UGT1A1 (например, рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин или апалутамид - используемые для лечения судорог):

Несколько исследований показали, что одновременный прием противосудорожных препаратов, являющихся индукторами CYP3A (например, карбамазепина, фенobarбитала или фенитоина), приводит к снижению воздействия иринотекана, SN-38 и SN-38 глюкуронида и снижению фармакодинамических эффектов. Действие таких противосудорожных препаратов было отражено уменьшением площади под кривой (AUC) SN-38 и SN-38 глюкуронида на 50% или более. В дополнение к индукции ферментов цитохрома P450 3A, повышение глюкуронирования и увеличение экскреции с желчью может играть роль в снижении воздействия иринотекана и его метаболитов.

Сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы протеаз, кларитромицин, эритромицин, телитромицин - используемые для лечения грибковой и бактериальной инфекций): исследование показало, что совместное применение кетоконазола привело к уменьшению AUC APC (производное аминокислоты) на 87% и увеличению AUC SN-38 на 109%, по сравнению с монотерапией иринотеканом.

Ингибиторы UGT1A1 (например, атазанавир, кетоконазол, регорафениб): риск увеличения системного воздействия SN-38, активного метаболита иринотекана. Врачам следует принять это во внимание, если комбинация указанных препаратов неизбежна.

Другие ингибиторы CYP3A4 (например, кризотиниб, иделалисиб - используемые для лечения рака): увеличивается риск токсичности иринотекана в связи со снижением метаболизма иринотекана.

Следует применять с осторожностью

Антагонисты витамина К: использование антикоагулянтов распространено в связи с увеличением риска тромбообразования при опухолевых заболеваниях. Если пациенту

показаны антикоагулянты – антагонисты витамина К (обычные разжижители крови, такие как Варфарин), требуется увеличение частоты контроля значения Международного Нормализованного Отношения (МНО) в связи с их узким терапевтическим индексом, высокой индивидуальной изменчивостью свертываемости крови и возможностью взаимодействия между пероральными антикоагулянтами и препаратами противоопухолевой химиотерапии.

Следует принять во внимание при сопутствующей терапии

Иммунодепрессанты - лекарственные средства, используемые для подавления иммунной системы организма с целью предотвращения отторжения трансплантата (циклоsporин, такролимус): значительная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.

Нервно-мышечные блокаторы: нельзя исключить взаимодействие между иринотеканом и нервно-мышечными блокаторами. Так как иринотекан обладает антихолинэстеразной активностью, препараты с антихолинэстеразной активностью могут продлевать эффект блокаторов нервно-мышечной передачи суксаметония; и возможно антагонизирующее действие в отношении нервно-мышечной блокады недеполяризующих препаратов.

Другие взаимодействия

5-фторурацил/фолиевая кислота: одновременное введение с иринотеканом в комбинированной терапии не изменяет фармакокинетику иринотекана.

Бевацизумаб (ингибитор роста кровеносных сосудов): результаты специального исследования взаимодействия препаратов не показали существенного влияния бевацизумаба на фармакокинетику иринотекана и его активного метаболита SN-38. Тем не менее, это не исключает увеличения токсичности вследствие фармакологических свойств.

Цетуксимаб (ингибитор рецепторов ЭФР): нет доказательств того, что на профиль безопасности иринотекана влияет цетуксимаб или наоборот.

Противоопухолевые средства (включая флуцитозин в качестве пролекарства 5-фторурацила): нежелательные эффекты иринотекана, такие как миелосупрессия, могут усугубляться другими противоопухолевыми препаратами, имеющими аналогичный профиль нежелательных эффектов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных хорошо контролируемых исследований применения иринотекана у беременных не проводилось. Показано, что иринотекан обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием у животных. Таким образом, на основе результатов исследований на животных и механизма действия иринотекана, Иринотекан не следует применять во время беременности, если это не является жизненно необходимым.

Женщины детородного возраста и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции за 1 месяц до начала терапии, во время терапии и в течение трех месяцев после завершения лечения. Важно проконсультироваться со своим врачом о том, какие виды контроля над рождаемостью можно использовать с этим лекарственным средством.

В случае если иринотекан применяется во время беременности или беременность наступила в период терапии иринотеканом, пациентку следует предупредить о возможном вреде для плода.

Кормление грудью

У кормящих крыс 14С-меченный иринотекан был обнаружен в молоке. Неизвестно, проникает ли иринотекан в женское молоко. Однако из-за возможности развития неблагоприятных реакций у детей, на время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить (см. раздел 4.3).

Фертильность

Нет данных о влиянии иринотекана на фертильность. Имеются данные о нежелательном влиянии иринотекана на фертильность потомства у животных (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ИРИНОТЕКАН оказывает умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения лекарственным препаратом Иринотекан головокружения и зрительных расстройств, которые развиваются в течение 24 часов после введения препарата.

Применение Иринотекан 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

Данные о нежелательных реакциях были тщательно собраны из исследований метастатического колоректального рака, частоты представлены ниже. Ожидается, что нежелательные реакции по другим показаниям будут аналогичны нежелательным реакциям при колоректальном раке. Наиболее частыми ($\geq 1/10$) дозозависимыми нежелательными реакциями иринотекана являются отсроченная диарея (возникающая более чем через 24 часа после приема) и нарушения состава крови, включая нейтропению, анемию и тромбоцитопению. Нейтропения является проявлением токсичности, лимитирующей дозу. Нейтропения была обратимой и не кумулятивной. Медиана достижения минимального уровня нейтрофилов составляла 8 дней как при монотерапии, так и при комбинированной терапии. Очень часто наблюдался тяжелый преходящий острый холинергический синдром. Основными его симптомами были ранняя диарея, боль в животе, потоотделение, миоз и повышенное слюноотделение, возникающие во время или в течение первых 24 часов после инфузии иринотекана. Эти симптомы исчезают после приема атропина (см. раздел 4.4).

Монотерапия

Следующие нежелательные реакции, которые считаются возможно или вероятно связанными с введением иринотекана, были зарегистрированы у 765 пациентов при использовании рекомендуемой дозы 350 мг/м² при монотерапии. В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Частота встречаемости представлена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции, зарегистрированные при использовании иринотекана в монотерапии (350 мг/м ² каждые 3 недели)		
Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто	Инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения
	Очень часто	Анемия
	Часто	Тромбоцитопения
	Часто	Нейтропения при лихорадке
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Холинергический синдром
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея

	Очень часто	Рвота
	Очень часто	Тошнота
	Очень часто	Абдоминальная боль
	Часто	Запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алопеция (обратимая)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Воспаление слизистой оболочки
	Очень часто	Гипертермия
	Очень часто	Астения
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение креатинина крови
	Часто	Повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ)
	Часто	Повышение билирубина
	Часто	Повышение щелочной фосфатазы

Описание отдельных нежелательных реакций (монотерапия)

Желудочно-кишечные нарушения

Тяжелая диарея наблюдалась у 20% пациентов, которые следовали рекомендациям по лечению диареи. По анализу доступных для оценки циклов, в 14% циклах наблюдалась тяжелая диарея. Среднее время до наступления первого жидкого стула: 5-й день после инфузии иринотекана.

Тошнота и рвота были тяжелыми примерно у 10% пациентов, получавших противорвотные препараты.

Запор наблюдается менее чем у 10% пациентов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нейтропения наблюдалась у 78,7% пациентов и была тяжелой (число нейтрофилов <500 клеток/ мм^3) у 22,6% пациентов. По результатам анализа доступных для оценки циклов, в 18% циклов количество нейтрофилов составляло менее 1000 клеток/ мм^3 , в том числе в 7,6% – менее 500 клеток/ мм^3 .

Полное восстановление обычно достигалось на 22-й день.

Лихорадка с тяжелой фебрильной нейтропенией наблюдалась у 6,2% пациентов и в 1,7% циклов.

Инфекции имели место примерно у 10,3% пациентов (2,5% циклов), были связаны с тяжелой нейтропенией приблизительно у 5,3% пациентов (1,1% циклов) и привели к летальному исходу в 2-х случаях.

Анемия наблюдалась приблизительно у 58,7% пациентов (8% с гемоглобином <8 г/дл и 0,9% с гемоглобином $<6,5$ г/дл).

Тромбоцитопения (<100000 клеток/ мм^3) наблюдалась у 7,4% пациентов и в 1,8% циклов: 0,9% пациентов и 0,2% циклов с количеством тромбоцитов $<50\ 000$ клеток/ мм^3 . Почти все пациенты восстановились к 22-ому дню.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Острый холинергический синдром

Тяжелый преходящий острый холинергический синдром наблюдался у 9% пациентов, получавших монотерапию.

Астения была тяжелой менее чем у 10% пациентов, получавших монотерапию. Причинно-следственная связь с применением иринотекана не была четко установлена.

Высокая температура при отсутствии инфекции и без сопутствующей тяжелой нейтропении наблюдалась у 12% пациентов, получавших монотерапию.

Сообщалось о легких реакциях в месте введения, но нечасто.

Лабораторные и инструментальные данные

При монотерапии наблюдалось преходящее, легкое или умеренное повышение сывороточных концентраций трансаминаз, щелочной фосфатазы или билирубина у 9,2%, 8,1% и 1,8% пациентов соответственно, при отсутствии прогрессирующих метастазов в печени.

Преходящее, легкое или умеренное повышение сывороточных концентраций креатинина наблюдалось у 7,3% пациентов.

Очень редко сообщалось о повышении уровня амилазы и/или липазы.

Сообщалось о редких случаях гипокалиемии и гипонатриемии, главным образом связанных с диареей и рвотой.

Комбинированная терапия

Нежелательные реакции, описанные в данном разделе, относятся к иринотекану. Нет доказательств того, что цетуксимаб оказывает влияние на профиль безопасности иринотекана или наоборот. При использовании в комбинации с цетуксимабом дополнительно сообщается о развитии нежелательных реакций, ожидаемых при применении цетуксимаба (например, угреподобная сыпь – 88%). Для получения информации о нежелательных реакциях на применение иринотекана в комбинации с цетуксимабом дополнительно обратитесь к общей характеристике цетуксимаба.

В число нежелательных лекарственных реакций, сообщаемых у пациентов, получавших капецитабин в комбинации с иринотеканом, помимо наблюдаемых при монотерапии капецитабином, или относимых в группу более высокой частоты, по сравнению с монотерапией капецитабином, входят:

нежелательные реакции любой степени тяжести с частотой – очень часто:
тромбоз/эмболия.

нежелательные реакции любой степени тяжести с частотой – часто:
реакции гиперчувствительности, ишемия сердца/инфаркт.

нежелательные реакции 3-й и 4-й степени тяжести с частотой – часто:
фебрильная нейтропения.

Для получения полной информации о нежелательных реакциях на капецитабин обратитесь к общей характеристике данного лекарственного препарата.

В число нежелательных лекарственных реакций 3-й и 4-й степени тяжести, которые наблюдались у пациентов, получавших капецитабин в комбинации с иринотеканом и бевацизумабом, помимо наблюдаемых при монотерапии капецитабином, или относимых в группу более высокой частоты, по сравнению с монотерапией капецитабином, входят:

нежелательные реакции 3-й и 4-й степени тяжести с частотой – часто:
нейтропения, тромбоз/эмболия, гипертензия и ишемия сердца/инфаркт.

Для получения полной информации о нежелательных реакциях на капецитабин и бевацизумаб обратитесь к соответствующим общим характеристикам лекарственных препаратов.

Артериальная гипертензия 3 степени была основным существенным фактором риска, что сопровождалось добавлением бевацизумаба к схеме лечения болюсным иринотеканом/5-фторурацилом/фолиевой кислотой. Также при применении этой схемы несколько повышалась частота случаев диареи и лейкопении 3-4 степени тяжести по сравнению с пациентами, получавшими только болюсно иринотекан/5-фторурацилом/фолиевой кислотой без добавления бевацизумаба. Для получения полной информации о нежелательных реакциях на бевацизумаб обратитесь к соответствующим общим характеристикам лекарственных препаратов.

Иринотекан был изучен в сочетании с 5-фторурацилом / фолиевой кислотой при лечении метастатического колоректального рака. Данные по безопасности нежелательных реакций из клинических исследований демонстрируют очень часто наблюдаемые нежелательные реакции 3 или 4 степени по NCI, которые могут быть или вероятно связаны с заболеваниями крови и лимфатической системы, желудочно-кишечными расстройствами, а также заболеваниями кожи и подкожной ткани.

Следующие нежелательные реакции, которые считаются возможно или вероятно связанными с введением иринотекана, были зарегистрированы у 145 пациентов, получавших иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом/фолиевой кислотой по схеме применения один раз каждые 2 недели в рекомендованной дозе 180 мг/м².

Нежелательные реакции, зарегистрированные при использовании иринотекана в комбинированной терапии (180 мг/м² каждые 2 недели)		
Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто	Инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения
	Очень часто	Нейтропения
	Очень часто	Анемия
	Часто	Нейтропения при лихорадке
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Холинергический синдром
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Диарея
	Очень часто	Рвота
	Очень часто	Тошнота
	Часто	Абдоминальная боль
	Часто	Запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алоpecia (обратимая)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Частота неизвестна	Аномальные показатели функции почек
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Воспаление слизистой
	Очень часто	Астения
	Часто	Гипертермия
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ)
	Очень часто	Повышение билирубина
	Очень часто	Повышение щелочной фосфатазы

Частота неизвестна (невозможно оценить частоту на основе имеющихся данных):

- тяжелая, постоянная или кровавая диарея (которая может быть связана с болью в животе или лихорадкой), вызванная бактериями *Clostridium difficile*;
- заражение крови;
- обезвоживание (из-за диареи и рвоты);
- головокружение, учащенное сердцебиение и бледность кожи (состояние, называемое гиповолемией);
- аллергическая реакция;
- временные речевые нарушения во время или вскоре после лечения;
- покалывание в конечностях;
- высокое кровяное давление (во время или после инфузии);
- проблемы с сердцем;
- заболевание легких, вызывающее хрипы и одышку;
- икота;

- кишечная закупорка;
- увеличенная толстая кишка;
- кишечные кровотечения;
- воспаление толстого кишечника;
- аномальные результаты лабораторных анализов;
- отверстие в кишечнике;
- жировая болезнь печени;
- кожные реакции;
- реакции в месте введения лекарственного средства;
- низкий уровень калия в крови;
- низкий уровень соли в крови чаще всего связан с диареей и рвотой;
- мышечные спазмы;
- проблемы с почками;
- низкое кровяное давление;
- грибковая инфекция;
- вирусные инфекции.

Редкие случаи этих явлений наблюдались у пациентов, у которых наблюдались эпизоды обезвоживания, связанные с диареей и/или рвотой, или инфекциями крови.

Описание отдельных нежелательных реакций (комбинированная терапия)

Желудочно-кишечные нарушения

Тяжелая диарея наблюдалась у 13,1% пациентов, которые следовали рекомендациям по лечению диареи. По анализу доступных для оценки циклов, в 3,9% циклах наблюдалась тяжелая диарея.

Также сообщались нечастые случаи псевдомембранозного колита, один из которых был подтвержден бактериологически (*Clostridium difficile*).

Наблюдалась меньшая частота случаев тяжелой *тошноты и рвоты* (2,1% и 2,8% пациентов соответственно).

Отмечались случаи *запора* в связи с применением иринотекана и/или лоперамида у 3,4% пациентов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нейтропения наблюдалась у 82,5% пациентов и была тяжелой (число нейтрофилов <500 клеток/мм³) у 9,8% пациентов.

По результатам анализа доступных для оценки циклов, в 67,3% циклов количество нейтрофилов составляло менее 1000 клеток/мм³, в том числе в 2,7% – менее 500 клеток/мм³.

Полное восстановление обычно достигалось в течение 7-8 дней.

Лихорадка с тяжелой нейтропенией наблюдалась у 3,4% пациентов и в 0,9% циклов.

Инфекционные эпизоды имели место примерно у 2% пациентов (0,5% циклов), были связаны с тяжелой нейтропенией примерно у 2,1% пациентов (0,5% циклов) и привели к летальному исходу в одном случае.

Анемия наблюдалась у 97,2% пациентов (2,1% с гемоглобином <8 г/дл).

Тромбоцитопения (<100000 клеток/мм³) наблюдалась у 32,6% пациентов и в 21,8% циклов. Отсутствовали случаи тяжелой тромбоцитопении (<50000 клеток/мм³).

Сообщалось об одном случае периферической тромбоцитопении с антитромбоцитарными антителами в пострегистрационном применении.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Острый холинергический синдром

Тяжелый преходящий острый холинергический синдром наблюдался у 1,4% пациентов, получавших комбинированную терапию.

Астения была тяжелой у 6,2% пациентов, получавших комбинированную терапию. Причинно-следственная связь с применением иринотекана не была четко установлена. Высокая температура при отсутствии инфекции и без сопутствующей тяжелой нейтропении наблюдалась у 6,2% пациентов, получавших комбинированную терапию.

Лабораторные и инструментальные данные

При комбинированной терапии преходящее повышение сывороточных уровней (степени 1 и 2) аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы или билирубина наблюдались у 15%, 11%, 11% и 10% пациентов соответственно, при отсутствии прогрессирующих метастазов в печени. Преходящее повышение степени 3 наблюдалось у 0%, 0%, 0% и 1% пациентов соответственно. Отсутствовали отклонения 4-й степени.

Повышение уровня амилазы и/или липазы отмечалось очень редко.

Редкие случаи гипокалиемии и гипонатриемии в основном связаны с диареей и рвотой.

Другие нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях при еженедельном приеме иринотекана

В клинических исследованиях с иринотеканом сообщалось о следующих дополнительных реакциях, связанных с приемом лекарственных препаратов: боль, сепсис, аноректальное расстройство, кандидозная инфекция желудочно-кишечного тракта, гипомегниемия, сыпь, кожные проявления, нарушение походки, спутанность сознания, головная боль, обморок, приливы крови, брадикардия, инфекция мочевыводящих путей, боль в груди, усиление гамма-глутамилтрансферазы, экстравазация и синдром лизиса опухоли. Сердечно-сосудистые заболевания: стенокардия, остановка сердца, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, расстройство периферических сосудов, сосудистые нарушения. Тромбоэмболические события: артериальный тромбоз, церебральный инфаркт, тромбоз глубоких вен, периферическая эмболия, тромбоэмболия легочной артерии, тромбофлебит, тромбоз и внезапная смерть (см. раздел 4.4).

Постмаркетинговое наблюдение

Частота нежелательных реакций в постмаркетинговом периоде неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	• Псевдомембранозный колит, один случай из которых подтвержден бактериологически (<i>Clostridium difficile</i>) • Сепсис • Грибковая инфекция* • Вирусные инфекции†
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	• Тромбоцитопения с антитромбоцитарными антителами
Нарушения со стороны иммунной системы	• Гиперчувствительность • Анафилактическая реакция
Нарушения метаболизма и питания	• Обезвоживание (вследствие диареи и рвоты) • Гиповолемия
Нарушения со стороны нервной системы	• Расстройство речи, как правило, преходящего характера, в некоторых случаях было связано с холинергическим синдромом, наблюдаемым во время или вскоре после инфузии иринотекана • Парестезия • Непроизвольные мышечные сокращения

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны сердца	• Гипертония (во время или после инфузии) • Сердечно-сосудистая недостаточность[‡]
Нарушения со стороны сосудов	• Гипотензия[‡]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	• Интерстициальное заболевание легких, проявляющееся инфильтрацией легких, при терапии иринотеканом встречается редко; сообщалось о ранних проявлениях, таких как одышка (см. раздел 4.4) • Диспноэ (см. раздел 4.4) • Икота
Желудочно-кишечные нарушения	• Кишечная непроходимость • Также сообщалось о кишечной непроходимости без предшествующего колита • Расширение ободочной кишки • Желудочно-кишечное кровотечение • Колит (в некоторых случаях колит осложнялся изъязвлением, кровотечением, кишечной непроходимостью или инфекцией) • Воспаление слепой кишки • Ишемический колит • Язвенный колит • Симптоматическое или бессимптомное повышение панкреатических ферментов • Перфорация кишечника
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	• Стеатогепатит • Стеатоз печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	• Кожная реакция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	• Судороги
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	• Почечная недостаточность и острая почечная недостаточность, как правило, у инфицированных пациентов и/или у истощенных пациентов вследствие тяжелой желудочно-кишечной токсичности • Почечная недостаточность[‡]
Общие нарушения и реакции в месте введения	• Реакция в месте инфузии
Лабораторные и инструментальные данные	• Повышение амилазы • Повышение липазы • Гипокалиемия • Гипонатриемия, в основном связанная с диареей и рвотой • Повышение трансаминаз (например, АСТ и АЛТ) очень редко сообщается при отсутствии прогрессирующих метастазов в печени

*— Например, пневмоцистная пневмония, бронхолегочный аспергиллез, системный кандидоз.

[†]— Например, опоясывающий герпес, грипп, реактивация гепатита В, цитомегаловирусный колит.

[‡] — Редкие случаи почечной недостаточности, артериальной гипотензии или сердечной недостаточности кровообращения наблюдались у пациентов, у которых наблюдались эпизоды обезвоживания, связанные с диареей и/или рвотой, или сепсисом.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д.13

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства Здравоохранения Республики Казахстан

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Телефон: +7 (7172) 235-135

Республика Армения

Ереван 0051, пр. Комитаса 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Эл. почта: vigilance@pharm.am

Телефон: +374 (10) 20-05-05; +374 (96) 22-05-05

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Эл. почта: dlomt@pharm.kg

Телефон: 0800-800-26-26

4.9 Передозировка

Поступали сообщения о передозировке в дозах, приблизительно в два раза превышающих рекомендуемую терапевтическую дозу, которые могут быть смертельными.

Наиболее значимыми нежелательными реакциями являлись тяжелая нейтропения и тяжелая диарея.

Специфический антидот неизвестен. Лечение симптоматическое. Для предотвращения обезвоживания, вызванного диареей, и лечения инфекционных осложнений необходимо проведение максимальной поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты. Ингибиторы топоизомеразы I.

Код АТХ: L01CE02.

Механизм действия

Иринотекан – полусинтетическое производное камптотецина. Это противоопухолевый препарат, который действует как специфический ингибитор ДНК-топоизомеразы I. В большинстве тканей метаболизируется карбоксилэстеразой до метаболита SN-38, который является более активным, чем иринотекан, в очищенной топоизомеразе I и более токсичным, чем иринотекан, против нескольких мышиных и человеческих клеточных линий опухолей. Ингибирование ДНК-топоизомеразы I иринотеканом или SN-38 приводит к поражениям одной нити ДНК, что препятствует процессу репликации ДНК и отвечает за цитотоксичность. Это цитотоксическое действие является зависимым от времени и специфичным для S-фазы.

In vitro иринотекан и SN-38 в значительной степени не распознаются Р-гликопротеином MDR и демонстрируют цитотоксическое действие в отношении клеточных линий, резистентных к доксорубину и винбластину.

Кроме того, иринотекан обладает широкой противоопухолевой активностью *in vivo* в отношении мышиных моделей опухолей (аденокарциномы протока поджелудочной железы PO3, аденокарциномы молочной железы MA16/C, аденокарциномы толстого кишечника C38 и C51) и в отношении ксенотрансплантатов человека (аденокарциномы толстого кишечника Co-4, аденокарциномы молочной железы Mx-1, аденокарциномы желудка ST-15 и SC-16). Иринотекан также активен в отношении опухолей, экспрессирующих Р-гликопротеин MDR (винкристин- и доксорубин-резистентных лейкоцитов P388).

Помимо противоопухолевой активности наиболее значимым фармакологическим эффектом иринотекана является ингибирование ацетилхолинэстеразы.

Клинические данные

При комбинированной терапии в качестве первой линии лечения метастатического колоректального рака

При комбинированной терапии с фолиевой кислотой и 5-фторурацилом.

Проведено исследование III фазы с участием 385 пациентов с метастатическим колоректальным раком, ранее не получавших лечение, с назначением схемы терапии один раз каждые две недели (см. раздел 4.2) или один раз в неделю. При использовании схемы терапии «каждые 2 недели» на 1-й день вводили иринотекан в дозировке 180 мг/м², после чего следовали инфузии фолиевой кислоты (200 мг/м² путем 2-часовой внутривенной инфузии) и 5-фторурацила (400 мг/м² путем внутривенного болюсного введения, а затем 600 мг/м² путем 22-часовой внутривенной инфузии). На 2-й день фолиевую кислоту и 5-фторурацил вводили в тех же дозах и по той же схеме. При использовании схемы терапии «каждая неделя» вводили иринотекан в дозе 80 мг/м² с последующей инфузией фолиевой кислоты (500 мг/м² путем 2-часовой внутривенной инфузии), а затем 5-фторурацила (2300 мг/м² путем 24-часовой внутривенной инфузии) в течение 6 недель. В исследовании комбинированной терапии с двумя описанными выше схемами лечения эффективность иринотекана оценивалась у 198 пациентов, получивших лечение:

	Комбинированные схемы (n=198)		Схема лечения «каждая неделя» (n=50)		Схема лечения «каждые 2 недели» (n=148)	
	иринотекан + 5ФУ/ФК ¹	5ФУ/ФК	иринотекан + 5ФУ/ФК	5 ФУ/ ФК	иринотекан + 5ФУ/ФК	5ФУ/ФК
Частота ответа (%)	40,8 ²	23,1 ²	51,2 ²	28,6 ²	37,5 ²	21,6 ²
p-значение	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Среднее время до прогрессирования (мес)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7

р-значение	p<0,001		не значимое		p=0,001	
Средняя продолжительность ответа (мес)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
р-значение	не значимое		p = 0,043		не значимое	
Средняя продолжительность ответа и стабилизации (мес)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
р-значение	p<0,001		не значимое		p=0,003	
Среднее время до неэффективности лечения (мес)	53	3,8	5,4	5,0	5,1	30
р-значение	p=0,0014		не значимое		p<0,001	
Медиана выживаемости (мес)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
р-значение	p=0,028		не значимое		p=0,041	

1 – 5ФУ – 5-фторурацил; ФК – фолиевая кислота,

2 – согласно протоколу популяционного анализа.

При схеме лечения «каждая неделя» частота тяжелой диареи составила 44,4% у пациентов, получавших иринотекан в комбинации с 5ФУ/ФК, и 25,6% у пациентов, получавших только 5ФУ/ФК. Частота тяжелой нейтропении (число нейтрофилов <500 клеток/мм³) составила 5,8% у пациентов, получавших иринотекан в комбинации с 5ФУ/ФК, и 2,4% у пациентов, получавших лечение только 5ФУ/ФК.

Кроме того, средний период времени до бесповоротного ухудшения общего состояния пациента был значительно больше в группе комбинированной терапии с иринотеканом, чем в группе лечения 5ФУ/ФК (p=0,046).

В данном исследовании фазы III качество жизни оценивали с использованием опросника. Период времени до бесповоротного ухудшения общего состояния пациента был определенно дольше в группах иринотекана. Изменение общего состояния здоровья/качества жизни было немного лучше в группе комбинированной терапии с иринотеканом, однако отличие не было значимо, что указывает на возможность достижения эффективности при применении комбинированной терапии с иринотеканом без ущерба для качества жизни.

При комбинированной терапии с бевацизумабом.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом испытании фазы III оценивалось сочетание бевацизумаба с комбинацией иринотекан/5ФУ/ФК в качестве первой линии терапии метастатического рака толстого кишечника или прямой кишки (исследование AVF2107g). Добавление бевацизумаба к комбинации иринотекан/5ФУ/ФК показало статистически значимое увеличение общей выживаемости. Клиническое преимущество, как оценено по общей выживаемости, наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, в том числе в подгруппах по возрасту, полу, состоянию здоровья, местоположению первичной опухоли, числу вовлеченных органов и продолжительности метастатического заболевания. Дополнительные данные приведены в общей характеристике бевацизумаба.

Результаты эффективности, полученные в испытании AVF2107g, приведены в таблице ниже:

	Группа 1	Группа 2
	иринотекан/5- ФУ/ФК+ плацебо	иринотекан/5- ФУ/ФК+ Авастин*
Количество пациентов	411	402
Общая выживаемость:		
Среднее время (мес.)	15,6	20,3
95% доверительный интервал (ДИ)	14,29-16,99	18,46-24,18
Отношение рисков**		0,660
р-значение		0,00004
Выживаемость без прогрессирования заболевания:		
Среднее время (мес.)	6,2	10,6
Отношение рисков		0,54
р-значение		<0,0001
Общая частота:		
Частота (%)	34,8	44,8
95% ДИ	30,2-39,6	39,9-49,8
р-значение		0,0036
Продолжительность ответа:		
Среднее время (мес.)	7,1	10,4
25-75 перцентиль (мес.)	4,7-11,8	6,7-15,0

* 5 мг/кг каждые 2 недели,

** относительно контрольной группы.

При комбинированной терапии с цетуксимабом.

Исследование EMR 62 202-013: в данном рандомизированном исследовании у пациентов с метастатическим колоректальным раком, которые ранее не проходили лечение метастатической болезни, проводили сравнительное исследование комбинации цетуксимаба и иринотекана плюс инфузии 5-фторурацила/фолиевой кислоты (всего 599 пациентов) и химиотерапии отдельно (599 пациентов). Доля пациентов с опухолями KRAS дикого типа от проанализированной по статусу KRAS популяции составила 64%.

	Общая популяция		Популяция с геном KRAS дикого типа	
Переменная / Статистика	цетуксимаб + иринотекан/5ФУ/ ФК (N = 599)	иринотекан/5ФУ/ ФК (N = 599)	цетуксимаб + иринотекан/5ФУ/ ФК (N = 172)	иринотекан/5ФУ/ ФК (N = 176)
ЧОО				
% (95% ДИ)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
р-значение	0,0038		0,0025	
ВВП				
Отношение риска (95% ДИ)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
р-значение	0,0479		0,0167	

ДИ = доверительный интервал;

ЧОО = Объективная частота ответа (пациенты с полным или частичным ответом);

ВВП = Время выживания без прогрессирования.

При комбинированной терапии с капецитабином.

Данные из рандомизированного, контролируемого исследования фазы III (CAIRO) подтверждают целесообразность использования капецитабина в начальной дозе 1000 мг/м² в течение 2-х недель каждые 3 недели в комбинации с иринотеканом для терапии первой линии пациентов с метастатическим колоректальным раком. 820 пациентов были рандомизированы для получения последовательной терапии (N=410) или комбинированной терапии (N=410). Последовательная терапия состояла из терапии первой линии капецитабином (1250 мг/м² два раза в день в течение 14 дней), терапии второй линии иринотеканом (350 мг/м² в 1-й день) и терапии третьей линии – комбинации капецитабина (1000 мг/м² два раза в день в течение 14 дней) с оксалиплатином (130 мг/м² в 1-й день). Комбинированное лечение состояло из терапии первой линии капецитабином (1000 мг/м² два раза в день в течение 14 дней) в комбинации с иринотеканом (250 мг/м² в 1-й день) (XELIRI) и терапии второй линии капецитабином (1000 мг/м² два раза в день в течение 14 дней) с оксалиплатином (130 мг/м² в 1-й день). Все циклы лечения проводили с интервалом 3 недели. При терапии первой линии средняя выживаемость без прогрессирования составила 5,8 месяца (95% ДИ, 5,1-6,2 месяца) для монотерапии капецитабином и 7,8 месяца (95% ДИ, 7,0-8,3 месяца) для схемы XELIRI (p=0,0002).

Данные промежуточного анализа многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования фазы II (AIO KRK 0604) говорят в поддержку использования капецитабина в начальной дозе 800 мг/м² в течение 2-х недель каждые 3 недели в комбинации с иринотеканом и бевацизумабом для терапии первой линии пациентов с метастатическим колоректальным раком. 115 пациентов были рандомизированы для получения лечения капецитабином в комбинации с иринотеканом (XELIRI) и бевацизумабом: капецитабин (800 мг/м² два раза в день в течение двух недель с последующим 7-дневным перерывом), иринотекан (200 мг/м² путем 30-минутной инфузии в 1-й день каждые 3 недели) и бевацизумаб (7,5 мг/кг путем инфузии продолжительностью от 30 до 90 минут на 1-й день каждые 3 недели); всего 118 пациентов были рандомизированы для получения лечения капецитабином в комбинации с оксалиплатином плюс бевацизумаб: капецитабин (1000 мг/м² два раза в день в течение двух недель с последующим 7-дневным перерывом), оксалиплатин (130 мг/м² путем 2-часовой инфузии в 1-й день каждые 3 недели) (XELOX) и бевацизумаб (7,5 мг/кг путем инфузии продолжительностью от 30 до 90 минут в 1-й день каждые 3 недели). Выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев в зависимости от назначенного лечения составила 80% (XELIRI плюс бевацизумаб) по сравнению с 74% (XELOX плюс бевацизумаб). Общая частота ответа (полный ответ плюс частичный ответ) составила 45% (XELOX плюс бевацизумаб), по сравнению с 47% (XELIRI плюс бевацизумаб).

При монотерапии в качестве второй линии лечения метастатического колоректального рака

Клинические исследования фазы II/III проводились с участием более чем 980 пациентов (в каждой из 3-недельных схем терапии) с метастатическим колоректальным раком, у которых схема терапии 5ФУ была неэффективна. Эффективность иринотекана была оценена у 765 пациентов с документально подтвержденным прогрессированием при терапии 5ФУ при включении в исследование.

Фаза III						
Иринотекан в сравнении с поддерживающей терапией				Иринотекан в сравнении с 5ФУ		
Иринотекан	Поддерживающая терапия	p-значения	Иринотекан	5ФУ	p-значения	
n=183	n=90		n=127	n=129		

Выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев (%)	НП	НП		33,5*	26,7	p=0,03
Выживаемость через 12 месяцев (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Медиана выживаемости (мес)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

НП = неприменимо

* Статистически значимая разница

В исследованиях фазы II, в которых принимали участие по 455 пациентов в каждой 3-недельной схеме терапии, выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев составила 30%; медиана выживаемости составила 9 месяцев. Медиана времени до прогрессирования составила 18 недель.

Кроме того, были проведены несравнительные исследования фазы II с участием 304 пациентов, получавших терапию по схеме «раз в неделю», при которой дозу 125 мг/м² вводят внутривенной инфузией продолжительностью 90 минут 4 недели подряд с последующим 2-х недельным перерывом. В этих исследованиях медиана времени до прогрессирования составила 17 недель; медиана выживаемости составила 10 месяцев. Подобный профиль безопасности наблюдался при схеме терапии «раз в неделю» у 193 пациентов при начальной дозе 125 мг/м², по сравнению со схемой терапии «каждые 3 недели». Среднее время наступления первого эпизода жидкого стула составило 11 дней.

В сочетании с цетуксимабом после неэффективной цитотоксической терапии с иринотеканом

Эффективность комбинации цетуксимаба с иринотеканом изучали в двух клинических исследованиях. Всего 356 пациентов с EGFR-экспрессирующим (рецептор эпидермального фактора роста) метастатическим колоректальным раком, после неэффективной цитотоксической терапии с иринотеканом, с минимальным индексом 60 по шкале Карновского (у большинства индекс состояния по Карновскому был >80) получили комбинированную терапию.

Исследование EMR 62 202-007: в этом рандомизированном исследовании сравнивали комбинацию цетуксимаба и иринотекана (218 пациентов) с монотерапией цетуксимабом (111 пациентов).

Исследование IMCL CP02-9923: в этом открытом исследовании изучали комбинированную терапию у 138 пациентов.

Данные эффективности этих исследований представлены в таблице ниже:

Исследование	Число пациентов	Объективная частота ответа (пациенты с полным ответом или частичным ответом)	Уровень контроля заболеваний (пациенты с полным ответом, частичный ответ, или стабилизация заболевания в течение, по	Выживаемость без прогрессирования заболевания (мес)	Общая выживаемость (мес)
--------------	-----------------	--	--	---	--------------------------

				крайней мере, 6 недель)					
		n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ
Цетуксимаб + Иринотекан									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCLCP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Цетуксимаб									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

ДИ = Доверительный интервал;

Эффективность комбинации цетуксимаба с иринотеканом была выше, чем эффективность монотерапии цетуксимабом, по объективной частоте ответа, уровню контроля заболеваний и выживаемости без прогрессирования. В этом рандомизированном исследовании отсутствовало влияние на общую выживаемость (отношение рисков 0,91, $p=0,48$).

Пациенты со сниженной активностью UGT1A1

Уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза 1A1 (UGT1A4) участвует в метаболической дезактивации SN-38, активного метаболита иринотекана, с преобразованием его в неактивный глюкуронид SN-38 (SN-38G). Ген UGT1A1 является в высокой степени полиморфным. Один определенный вариант гена UGT1A1 включает полиморфизм в промоторной области, известный как вариант UGT1A1*28. Этот вариант и другие врожденные дефициты экспрессии UGT1A1 (например, синдром Криглера-Найяра и синдром Жильбера) связаны со снижением активности данного фермента. Данные мета-анализа показывают, что люди с синдромом Криглера-Найяра (типы 1 и 2) или субъекты, гомозиготные по аллели UGT1A1*28 (синдром Жильбера), находятся в группе повышенного риска гематологической токсичности (степени 3 и 4) после введения иринотекана в умеренных или высоких дозах (>150 мг/м²). Связь между генотипом UGT1A1 и возникновением диареи, вызванной иринотеканом, не установлена.

Пациентам, гомозиготным по UGT1A1*28, следует вводить обычно рекомендуемую начальную дозу иринотекана. Тем не менее, необходимо наблюдать этих пациентов на проявление признаков гематологической токсичности. Снижение начальной дозы иринотекана должно быть рассмотрено для пациентов, у которых при предыдущем лечении была выявлена гематологическая токсичность. Точное снижение начальной дозы в данной популяции пациентов не было установлено, и любые последующие изменения дозы должны быть основаны на переносимости пациентом лечения (см. раздел 4.2 и 4.4). В настоящее время нет достаточных данных, чтобы сделать вывод о клинической полезности генотипирования по UGT1A1.

Если у вас синдром Жильбера — наследственное заболевание, которое может вызывать повышенный уровень билирубина и желтуху (желтый цвет кожи и глаз). Будьте особенно осторожны с препаратом ИРИНОТЕКАН. Использование препарата ИРИНОТЕКАН должно ограничиваться подразделениями, специализирующимися на применении цитотоксической химиотерапии, и его следует назначать только под наблюдением врача, квалифицированного в использовании противораковой химиотерапии.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

По окончании инфузии при использовании рекомендованной дозы 350 мг/м² средние пиковые плазменные концентрации иринотекана и SN-38 составляли 7,7 мкг/мл и 56 нг/мл соответственно; средние значения площади под кривой (AUC) составляли 34 мкг×ч/мл и 451 нг×ч/мл соответственно. Обычно наблюдается высокая индивидуальная изменчивость фармакокинетических параметров SN-38.

Распределение

В исследовании фазы I с участием 60 пациентов, получавших лечение по схеме 30-минутной внутривенной инфузии от 100 до 750 мг/м² каждые три недели, объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составил 157 л/м².

Связывание иринотекана и SN-38 с белками плазмы *in vitro* составило примерно 65% и 95% соответственно.

Биотрансформация

Исследования баланса масс и метаболизма с использованием препарата, меченного изотопом ¹⁴C, показали, что более 50% внутривенно введенной дозы иринотекана выводится в неизменном виде, 33% – с калом и, главным образом, с желчью, и 22% – с мочой.

Примерно по 12% дозы метаболизируется по каждому из двух метаболических путей:

- гидролиз карбоксилэстеразой в активный метаболит SN-38, SN-38 преимущественно элиминируется посредством глюкуронизации, и далее – желчной и почечной экскрецией (менее 0,5% от дозы иринотекана). Глюкуронид SN-38 затем, вероятно, претерпевает гидролиз в кишечнике;

- цитохром P450 3A-зависимое окисление, которое приводит к размыканию внешнего пиперидинового кольца с образованием APC (производное аминопентановой кислоты) и NPC (первичное производное амина) (см. раздел 4.5).

По содержанию в плазме неизмененный иринотекан является основным веществом, за ним следуют APC, SN-38G и SN-38. Только SN-38 обладает значительной цитотоксической активностью.

Элиминация

В исследовании фазы I с участием 60 пациентов, получавших лечение по схеме 30-минутной внутривенной инфузии от 100 до 750 мг/м² каждые три недели, иринотекан показал двухфазный или трехфазный профиль выведения. Среднее значение плазменного клиренса составило 15 л/ч/м². Среднее значение полувыведения из плазмы на первой фазе трехфазной модели составило 12 минут, на второй фазе – 2,5 часа, на терминальной фазе – 14,2 часа. SN-38 показал двухфазный профиль выведения со средним терминальным полувыведением 13,8 часа.

Клиренс иринотекана уменьшается примерно на 40% у пациентов с билирубинемией, в 1,5-3 раза превышающей верхний предел нормального диапазона. У этих пациентов доза иринотекана 200 мг/м² приводит к плазменному воздействию препарата, сопоставимому с наблюдаемым при дозе 350 мг/м² у онкологических пациентов с нормальными параметрами функции печени.

Линейность

Популяционный фармакокинетический анализ иринотекана был выполнен у 148 пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших лечение по различным схемам и в разных дозах в исследованиях фазы II. Фармакокинетические параметры, рассчитанные с использованием трехфазной модели, были схожи с наблюдаемыми в исследованиях фазы I.

Все исследования показали, что воздействие иринотекана и SN-38 увеличивается пропорционально введенной дозе иринотекана (CPT-11); их фармакокинетика не зависит от количества предыдущих циклов и схемы применения.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Интенсивность основных токсических эффектов при применении иринотекана (например, лейкоцитопении и диареи) связана с воздействием (AUC) исходного препарата и метаболита SN-38. Значительные корреляции были обнаружены между гематологической токсичностью (уменьшение числа лейкоцитов и нейтрофилов в низшей точке) или интенсивностью диареи и значениями AUC как иринотекана, так и его метаболита SN-38 при монотерапии.

5.3. Данные доклинической безопасности

Иринотекан и SN-38 оказались мутагенными *in vitro* в тесте на хромосомные aberrации на клетках CHO, а также *in vivo* в микроядерном тесте на мышах. При этом в тесте Эймса мутагенный потенциал не был выявлен.

У крыс, получавших иринотекан один раз в неделю в течение 13 недель в максимальной дозе 150 мг/м² (что составляет менее половины рекомендуемой дозы для человека), через 91 неделю после окончания лечения опухолей, связанных с лечением, не было зарегистрировано.

Исследования токсичности однократных и многократных доз иринотекана проводились на мышах, крысах и собаках. Основные токсические эффекты наблюдались в отношении кроветворной и лимфатической систем. Сообщалось об отсроченной диарее у собак, ассоциированной с атрофией и очаговым некрозом слизистой оболочки кишечника. У собак также наблюдалась алопеция.

Тяжесть этих эффектов была дозозависимой и обратимой.

Иринотекан оказывал тератогенное действие на крыс и кроликов в дозах ниже терапевтической дозы для человека. У детенышей крыс, рожденных от обработанных животных с внешними аномалиями, наблюдалось снижение фертильности. У морфологически нормальных детенышей этого не наблюдалось. У беременных крыс наблюдалось уменьшение веса плаценты, а у потомства – снижение жизнеспособности и увеличение частоты поведенческих аномалий.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

сорбитол (сорбит) E 420;

молочная кислота;

натрия гидроксида 1 М раствор (для коррекции pH);

вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

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

6.3 Срок годности

Невскрытый флакон

2 года.

Разбавленный раствор

Иринотекан физически и химически стабилен в 0,9% растворе натрия хлорида для инфузий и 5% растворе декстрозы для инфузий в течение 12 часов при температуре от 2°C до 8°C или в течение 6 часов при комнатной температуре в защищенном от света месте.

С точки зрения микробиологической чистоты инфузионные растворы должны быть приготовлены перед использованием и использованы как можно быстрее после

приготовления. В случае, если растворы не используются сразу после приготовления, продолжительность и условия хранения данных растворов являются ответственностью пользователя, и не должны превышать указанных выше сроков.

Не следует замораживать препарат готовый к введению инфузионный раствор ввиду возможного образования осадка.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить флакон во внешней упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл или 5 мл во флаконы стеклянные из темного стекла вместимостью 5 мл, укупоренные пробками резиновыми. Флаконы обкатывают колпачками алюминиевыми или алюминиевыми/пластиковыми. Один флакон вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Упаковка для стационаров: 20 флаконов вместе с листком-вкладышем в групповой коробке.

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

Приготовление раствора для инфузий

Раствор иринотекана 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.

Рекомендации по использованию и хранению приготовленного раствора

Медицинский персонал при обращении с лекарственным препаратом и при его введении обязан принимать необходимые меры предосторожности; меры предосторожности также должны приниматься пациентами.

Приготовление раствора иринотекана, равно как и других противоопухолевых препаратов, и обращение с ним требует осторожности. Необходимо применять средства защиты, такие как очки, маска и перчатки.

При попадании лекарственного препарата или раствора для инфузий на кожу, пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой с мылом. При попадании лекарственного препарата или раствора для инфузий на слизистые оболочки, пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза.

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30,

тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 1 июня 2017 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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