

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иринотекан.

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 20 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Каждый флакон 2 мл содержит 40 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Каждый флакон 5 мл содержит 100 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Каждый флакон 7,5 мл содержит 150 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Каждый флакон 11,5 мл содержит 230 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Каждый флакон 15 мл содержит 300 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный раствор от светло-желтого до желтого цвета.

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

Препарат Иринотекан-АМЕДАРТ предназначен для лечения взрослых пациентов с местно-распространённым или метастатическим раком ободочной и прямой кишки:

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Препарат предназначен только для взрослых.

Иринотекан-АМЕДАРТ применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации с фторурацилом и фолином кальция. При выборе дозы и режима введения следует

обращаться к специальной литературе. Иринотекан-АМЕДАРТ вводится в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 30 минут и не более 90 минут.

В режиме монотерапии препарат Иринотекан-АМЕДАРТ применяется в дозе 125 мг/м² поверхности тела еженедельно в течение 4 недель в виде 90-минутной внутривенной инфузии с перерывом в 2 недели, а также 350 мг/м² в виде однокласовой внутривенной инфузии каждые 3 недели.

В составе комбинированной химиотерапии с фторурацилом и кальция фолинатом доза препарата Иринотекан-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ терапию следует продолжать до тех пор, пока отмечается ответ на лечение или не наблюдается роста опухоли. Следует постоянно контролировать состояние пациента при развитии токсичности, которая не купируется снижением дозы препарата и поддерживающей терапией.

Рекомендации по модификации дозы

В режиме монотерапии снижение начальной дозы препарата Иринотекан-АМЕДАРТ со 125 мг/м² до 100 мг/м² и от 350 мг/м² до 300 мг/м², а также снижение дозы от 125 мг/м² до 100 мг/м² и от 180 мг/м² до 150 мг/м² в режиме комбинированной терапии может быть рекомендовано у пациентов в возрасте 65 лет и старше, при предшествующей экстенсивной лучевой терапии, при показателе общего состояния пациента, равного 2, при повышенной концентрации билирубина в крови, при сопутствующем раке желудка.

При применении препарата Иринотекан-АМЕДАРТ в комбинации с капецитабином у пациентов в возрасте 65 лет и старше, следует снизить дозу капецитабина до 800 мг/м² два раза в сутки, в соответствии с инструкцией по применению капецитабина. Также следует обратиться к рекомендациям по применению капецитабина в комбинированной терапии в специальной литературе.

Введение препарата Иринотекан-АМЕДАРТ не следует проводить до тех пор, пока количество нейтрофилов в периферической крови не превысит 1500 клеток/мкл крови, и пока не будут полностью купированы такие осложнения, как тошнота, рвота и особенно диарея. Введение препарата до разрешения всех побочных явлений можно отложить на 1-2 недели. В случае если на фоне лечения развивается выраженное угнетение костно-мозгового кроветворения (количество нейтрофилов менее 500/мкл крови и/или количество лейкоцитов менее 1 000/мкл крови, и/или количество тромбоцитов менее 100 000/мкл) или фебрильная нейтропения (количество нейтрофилов 1 000/мкл и менее в сочетании с

повышением температуры тела более 38 °С), или инфекционные осложнения, или тяжелая диарея, или другая негематологическая токсичность 3-4 степени, последующие дозы препарата Иринотекан-АМЕДАРТ и при необходимости фторурацила следует снизить на 15-20 %.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При концентрации билирубина в сыворотке крови, превышающей верхнюю границу нормы не более, чем в 1,5 раза, в связи с повышенным риском развития выраженной нейтропении следует тщательно контролировать показатели крови у пациента. При повышении концентрации билирубина более чем в 3 раза лечение препаратом Иринотекан-АМЕДАРТ следует прекратить.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты пожилого возраста

Какие-либо особенности применения препарата Иринотекан-АМЕДАРТ у пожилых людей отсутствуют. Дозу препарата в каждом конкретном случае следует подбирать с осторожностью. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов в возрасте 65 лет и старше в связи с повышенным риском развития ранней диареи у данной группы пациентов.

Пациенты со сниженной активностью UGT1A1

Пациенты с вариантами UGT1A1*28 или *6 (особенно гомозиготные) имеют повышенный риск возникновения побочных эффектов, таких как нейтропения и диарея. У гомозиготных пациентов следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы иринотекана (см. раздел 4.4). Кроме того, *28 и *6 гомозиготные и гетерозиготные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет наличия нейтропении и диареи.

Для данной популяции пациентов нет четких рекомендаций по коррекции дозы и уменьшение дозы препарата следует проводить на основании индивидуальной переносимости лечения.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Иринотекан-АМЕДАРТ у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

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

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- 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;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- 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 тромбозов и тромбоэмболических осложнений, пожилой возраст.

Особые указания

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

У пациентов, получающих Иринотекан-АМЕДАРТ, необходимо еженедельно оценивать развернутый клинический анализ крови и следить за функцией печени.

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

АМЕДАРТ (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-АМЕДАРТ.

Пациента необходимо заранее предупредить о возможности развития у него отсроченной диареи. Пациенты должны сразу информировать своего врача о возникновении диареи и немедленно начать соответствующее лечение.

При неадекватном лечении диареи может развиваться состояние, угрожающее жизни пациента, особенно если диарея развилась на фоне нейтропении.

Пациентам с фебрильной нейтропенией (температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ и количество нейтрофилов < 1000 клеток/мкл) должно быть безотлагательно начато введение антибиотиков широкого спектра действия в условиях стационара.

При развитии острого холинергического синдрома, признаками развития которого являются появление ранней диареи и совокупности таких симптомов, как потливость, спастические боли в животе, слезотечение, миоз и повышенное слюноотделение, при отсутствии противопоказаний показано назначение 0,25 мг атропина подкожно. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с бронхиальной астмой. У пациентов с указаниями на развитие острого холинергического синдрома в анамнезе, в том числе и в тяжелой форме, перед назначением препарата Иринотекан-АМЕДАРТ рекомендовано профилактическое введение атропина.

Перед каждым циклом терапии препаратом Иринотекан-АМЕДАРТ рекомендуется профилактическое назначение противорвотных препаратов. Их необходимо принимать в день проведения терапии, как минимум за 30 минут до введения иринотекана. Также следует рассмотреть вопрос о необходимости приема противорвотных препаратов в дальнейшем по потребности. Пациентов, у которых на фоне отсроченной диареи развивается рвота, следует немедленно госпитализировать для соответствующего лечения. На фоне применения иринотекана отмечали повышение концентрации креатинина в плазме крови, а также азота мочевины крови. Также отмечали редкие случаи острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно можно объяснить инфекционными осложнениями, а также дегидратацией, вызванной тошнотой, рвотой или диареей. Кроме того, отмечали развитие недостаточности функции почек при синдроме лизиса опухоли. Другой специфический полиморфизм гена УГТ1А1 (который снижает активность этого фермента) - это миссенс мутация, известная как вариант УГТ1А1 *6. Пациенты с вариантами УГТ1А1*28 или *6 (особенно гомозиготные) имеют повышенный риск возникновения побочных эффектов, таких как нейтропения и диарея. У гомозиготных пациентов следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы иринотекана (см. раздел 4.2). Кроме того, дозы *28 и *6 гомозиготные и гетерозиготные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет наличия нейтропении и диареи. Для данной популяции пациентов нет четких рекомендаций по коррекции дозы и уменьшение дозы препарата следует проводить на основании индивидуальной переносимости лечения. В целях выявления пациентов с повышенным риском нейтропении и диареи может быть полезно генотипирование УГТ1А1. Более подробно, генотипирование УГТ1А1*28 может быть полезным для кавказцев, африканцев и латиноамериканцев, УГТ1А1*6 для жителей Восточной Азии, и комбинированное УГТ1А1*28 и *6 для китайцев и японцев, поскольку именно в этих популяциях эти варианты более распространены. В период лечения препаратом Иринотекан-АМЕДАРТ не следует принимать препараты на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) (необходимо отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом), противоэпилептические препараты (карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин), атазанавир и кетоконазол (необходимо отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом), которые изменяют клиренс иринотекана. Во время лечения препаратом Иринотекан-АМЕДАРТ и, по крайней мере, в течение 3 месяцев после прекращения терапии, должны применяться надежные методы контрацепции.

Информация о некоторых вспомогательных веществах, входящих в состав препарата

Так как лекарственная форма препарата в качестве вспомогательного вещества содержит сорбитол, препарат Иринотекан-АМЕДАРТ нельзя применять у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.

Препарат Иринотекан-АМЕДАРТ содержит натрий. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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

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

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

При совместном применении иринотекана с диуретиками может усугубляться дегидратация, возникающая вследствие диареи и рвоты. Совместное применение слабительных препаратов на фоне терапии иринотеканом может усугублять частоту или тяжесть диареи.

Совместный прием иринотекана и прохлорперазина повышает вероятность проявления признаков акатизии.

При совместном применении иринотекана с препаратами растительного происхождения на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), а также с противосудорожными препаратами – индукторами изофермента CYP3A (карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин) – концентрация в плазме активного метаболита SN-38 снижается. Следует оценить возможность приема противосудорожных препаратов, не индуцирующих изоферменты, или переход на них как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом у пациентов, нуждающихся в лечении противосудорожными препаратами. Зверобой продырявленный не следует принимать одновременно с иринотеканом, его следует отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом.

Иринотекан и активный метаболит SN-38 метаболизируются посредством изофермента CYP3A4 и UGT1A1. Одновременное применение иринотекана и ингибиторов изофермента CYP3A4 и UGT1A1 может приводить к повышению системной экспозиции иринотекана и активного метаболита SN-38. Это следует принимать во внимание при применении иринотекана с такими препаратами.

Совместный прием иринотекана с атазанавиром, ингибитором изоферментов CYP3A4 и UGT1A1, а также с кетоконазолом может вызвать повышение концентрации в плазме крови активного метаболита SN-38. Это необходимо учитывать при одновременном приеме указанных препаратов. Следует прекратить прием кетоконазола как минимум за одну неделю до начала терапии и не принимать кетоконазол в течение терапии иринотеканом.

Иринотекан не следует смешивать с другими препаратами в одном флаконе.

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

При одновременном применении иринотекана и бевацизумаба не было отмечено значительного влияния бевацизумаба на фармакокинетику иринотекана и его метаболита SN-38, тем не менее, это не исключает повышение взаимной токсичности.

Взаимодействия, характерные для всех противоопухолевых препаратов

У пациентов с опухолевыми заболеваниями применение антикоагулянтов является обычной практикой в связи с повышенным риском развития тромботических явлений. В случае если показано применение антагонистов витамина К, следует более часто контролировать значения Международного Нормализованного Отношения (МНО). Это связано с тем, что данная группа препаратов обладает узким терапевтическим индексом, а также в связи с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью способности к тромбообразованию и возможностью взаимодействия между пероральными антикоагулянтами и препаратами противоопухолевой терапии.

Одновременное применение противопоказано:

- вакцина 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.

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.

Фертильность

Нет доступных данных о влиянии иринотекана на фертильность.

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

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Иринотекан-АМЕДАРТ головокружения и зрительных расстройств, которые развиваются в течение 24 часов после введения препарата Иринотекан-АМЕДАРТ. Применение препарата Иринотекан-АМЕДАРТ 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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

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

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, транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы,

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

Побочные реакции, выявленные в пострегистрационный период:

Инфекции и инвазии

Сообщалось о развитии бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях.

Нежелательные эффекты, возникающие на фоне комбинированной терапии иринотеканом и капецитабином

На фоне комбинированной терапии иринотеканом и капецитабином наблюдались следующие нежелательные реакции (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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нейтропения

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 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.

Анемия

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

Тромбоцитопения

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.

Желудочно-кишечные нарушения

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 составило 5 дней.

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

Острый холинергический синдром

Острый холинергический синдром, проявляющийся такими симптомами, как ранняя диарея (диарея, возникающая в течение 8 часов после введения иринотекана), боли в животе, конъюнктивит, ринит, снижение артериального давления, брадикардия, вазодилатация, усиленная перистальтика кишечника, усиленное потоотделение, озноб, недомогание, головокружение, расстройство зрения, миоз, слезотечение, слюнотечение наблюдался у 9 % пациентов, получавших иринотекан в монотерапии и в составе комбинированной химиотерапии только у 1,4 % пациентов. Все эти симптомы исчезали после введения атропина.

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

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

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Основные ожидаемые проявления передозировки – нейтропения и диарея.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01CE02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Иринотекан – полусинтетическое производное камптотецина – является специфическим ингибитором клеточного фермента топоизомеразы I. В тканях иринотекан метаболизируется с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит его по своей активности. Иринотекан и метаболит SN-38 стабилизируют комплекс топоизомеразы I с ДНК, что препятствует ее репликации. В опытах *in vivo* было показано, что иринотекан также активен в отношении опухолей, экспрессирующих Р-гликопротеин множественной лекарственной резистентности (винкристин- и доксорубицинрезистентные лейкомии Р388).

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Распределение

Распределение иринотекана в плазме крови двух- или трехфазное. Средний период полувыведения иринотекана в плазме крови в первую фазу трехфазной модели составляет

12 мин, во вторую фазу – 2,5 ч, в последней фазе – 14,2 ч. Максимальная плазменная концентрация иринотекана и SN-38 достигалась к концу внутривенной инфузии в рекомендованной дозе 350 мг/м² поверхности тела.

Связь с белками плазмы крови для иринотекана составляет приблизительно 65 %, для SN-38 – 95 %.

Биотрансформация

Иринотекан метаболизируется различными ферментными системами, включая эстеразы, в результате чего образуется метаболит SN-38. Неактивный метаболит SN-38G образуется путем опосредованной уридин дифосфат-глюкуронил-трансферазы 1A1 (UGT1A1) глюкуронизации. Иринотекан также может подвергаться окислительному метаболизму, опосредованному изоферментом CYP3A4, что приводит к образованию фармакологически неактивных продуктов окисления, один из которых может быть гидролизован карбоксилэстеразами с образованием SN-38.

Элиминация

Выделяется почками в неизмененном виде (в среднем 19,9 %) и в виде метаболита SN-38 (0,25 %). С желчью выводится около 30 % препарата, как в неизмененном виде, так и в виде метаболита SN-38 глюкуронида.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол

Молочная кислота

1 М раствор натрия гидроксида (для коррекции pH)

1 М раствор хлороводородной кислоты (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.

Если разведение выполнено с соблюдением правил асептики (например, в установке ламинарного воздушного потока), раствор препарата Иринотекан-АМЕДАРТ может быть использован в течение 12 часов (включая время инфузии) в случае хранения при комнатной

температуре, и в течение 24 часов после вскрытия флакона с концентратом при хранении при температуре 5 ± 3 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл, 5 мл, 7,5 мл, 11,5 мл, или 15 мл во флакон из темного стекла (Тип I), объемом 4 мл, 10 мл и 19 мл, укупоренные пробками бромбутиловыми с полимерным покрытием и обжатые алюминиевыми колпачками с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ или инфузионного раствора на кожу сразу же промойте ее водой с мылом. При попадании препарата Иринотекан-АМЕДАРТ или его раствора на слизистые оболочки немедленно промойте их водой.

Все материалы, использованные для приготовления раствора и для его введения, должны быть подвергнуты утилизации в соответствии со стандартной процедурой утилизации цитотоксических препаратов, принятой в данном стационаре.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1.

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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