

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Иринотекан медак

Регистрационный номер: ЛП-001030

Торговое наименование препарата: Иринотекан медак

Международное непатентованное название: иринотекан (irinotecan)

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 мл препарата содержит:

активное вещество: иринотекана гидрохлорида тригидрат 20 мг
вспомогательные вещества: кислота молочная 0,9 мг, натрия гидроксид 0-0,25 мг
(до pH 3,5 ± 0,2), сорбитол 45 мг, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачная жидкость желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкалоид.

Код АТХ: L01XX19

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

лекарственной резистентности (винкристин - и доксорубицин - резистентные лейкемии P388).

Фармакокинетика

Фармакокинетика иринотекана и SN-38 (его активного метаболита) была изучена при 30-минутной внутривенной инфузии препарата в дозе 100-750 мг/м². Фармакокинетический профиль иринотекана не зависит от дозы. Иринотекан метаболизируется в основном под действием печеночного фермента карбоксилэстеразы до метаболита SN-38. Распределение препарата в плазме двух- или трехфазное. Средний период полувыведения препарата в плазме в первую фазу трехфазной модели составляет 12 минут, во вторую фазу - 2,5 часа, в последней фазе - 14,2 часа. Максимальная плазменная концентрация иринотекана и SN-38 достигалась к концу внутривенной инфузии в рекомендованной дозе 350 мг/м² поверхности тела. Выделяется почками в неизменном виде (в среднем 19,9%) и виде метаболита SN-38 (0,25%). С желчью выводится около 30% препарата, как в неизменном виде, так и в виде метаболита SN-38 глюкуронида. Связь с белками плазмы крови для иринотекана составляет приблизительно 65%, для SN-38 - 95%. Фармакокинетические исследования подтвердили отсутствие влияния фторурацила и кальция фолината на фармакокинетику иринотекана.

Показания к применению

Препарат предназначен для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком ободочной и прямой кишки:

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к иринотекану или другим компонентам препарата;
- Язвенный колит 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 ВОЗ >2;
- Беременность и период кормления грудью;

- Детский возраст (данные по безопасности и эффективности у детей отсутствуют).

С осторожностью

Лучевая терапия (в анамнезе) на область брюшной полости или таза, лейкоцитоз, пациенты женского пола (повышается риск развития диареи), почечная недостаточность (данные по безопасности отсутствуют), гиповолемия, склонность к тромбозам и тромбоэмболиям, пожилой возраст.

Способ применения и дозы

Препарат применяют внутривенно инфузионно.

Перед применением препарат необходимо разбавить как описано далее, применять сразу же после приготовления раствора.

Лечение препаратом должно проводиться только у взрослых пациентов.

Лечение должен проводить врач, имеющий опыт проведения химиотерапии.

Рекомендуемые дозы

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

В составе комбинированной химиотерапии с фторурацилом и кальция фолинатом доза препарата Иринотекан медак 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.

Рекомендации по модификации дозы

В режиме монотерапии снижение начальной дозы препарата Иринотекан медак от 125 мг/м² до 100 мг/м² и от 350 мг/м² до 300 мг/м², а также снижение дозы от 125 мг/м² до 100 мг/м² и от 180 мг/м² до 150 мг/м² в режиме комбинированной терапии может быть рекомендовано у пациентов в возрасте 65 лет и старше, при предшествующей экстенсивной лучевой терапии, при показателе общего состояния пациента, равного 2, при повышенной концентрации билирубина в крови. Введение препарата Иринотекан медак 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 100000/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, и при необходимости фторурацила, следует снизить на 15-20%. При появлении объективных признаков прогрессирования опухолевого заболевания, или развития недопустимых токсических проявлений терапию препаратом Иринотекан медак следует прекратить.

Особые группы пациентов

Пациенты со сниженной функцией печени

При монотерапии начальная доза иринотекана у пациентов, имеющих функциональное состояние ≤ 2 по классификации ВОЗ, определяется в зависимости от уровня билирубина в крови (до 3-кратного превышения значения верхней границы нормы (ВГН)). У данной группы пациентов с гипербилирубинемией и протромбиновым временем, превышающим нормальное значение на 50 %, скорость выведения иринотекана снижена, в связи с чем повышен риск гематотоксичности. Поэтому у пациентов данной группы необходимо еженедельно проводить полный анализ крови.

- Для пациентов, у которых уровень билирубина превышает ВГН в 1,5 раза, рекомендуемая доза иринотекана составляет 350 мг/м².
- Для пациентов, у которых уровень билирубина превышает ВГН в 1,5-3,0 раз, рекомендуемая доза иринотекана составляет 200 мг/м².
- Пациентам, у которых уровень билирубина превышает ВГН более чем в 3 раза, назначать лечение иринотеканом не следует.

Данные о пациентах со сниженной функцией печени, проходивших комбинированное лечение с применением иринотекана, отсутствуют.

Пациенты со сниженной функцией почек

Применение иринотекана у пациентов с почечной недостаточностью не рекомендовано, поскольку исследования в этой группе не проводились.

Пожилые пациенты

Специальные исследования фармакокинетики у пожилых пациентов не проводились. Однако подбор дозы для данной группы следует проводить с осторожностью в связи с часто проявляющимся снижением интенсивности биологических функций.

Приготовление раствора для инфузий

Приготовление раствора для инфузий препарата Иринотекан медак должно проводиться в асептических условиях.

Если во флаконах или растворе препарата после его приготовления присутствует осадок, препарат следует утилизировать в соответствии со стандартной процедурой утилизации цитотоксических агентов.

В асептических условиях с помощью калиброванного шприца отбирают из флакона необходимое количество препарата Иринотекан медак концентрат для приготовления раствора для инфузий, и переносят в инфузионный контейнер, содержащий 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций или 5 % раствора декстрозы для инъекций. Полученный раствор для инфузий следует тщательно перемешать вручную вращательными движениями.

Приготовление раствора препарата Иринотекан медак и другие манипуляции следует проводить с осторожностью. Необходимо использовать очки, маски и перчатки.

Утилизация:

Все предметы, использованные для приготовления раствора препарата и его применения, весь неиспользованный приготовленный и неприготовленный препарат, все использованные материалы и отходы должны быть утилизированы в соответствии со стандартными операционными процедурами по обращению с цитотоксическими препаратами, принятыми в лечебном учреждении.

Препарат предназначен только для однократного применения.

Побочное действие

Интенсивность основных токсических эффектов, связанных с применением иринотекана (например, нейтропения и диарея), зависит от значения концентрации в плазме (площадь под кривой (AUC)) препарата и его метаболита SN-38. При монотерапии наблюдалась значительная корреляция между показателями гематологической токсичности (уменьшение лейкоцитов и нейтрофилов до минимального значения) и проявлением

диареи с одной стороны и значением AUC иринотекана и метаболита SN-38 с другой стороны.

Считается, что нижеприведенные побочные реакции могут быть вызваны приемом иринотекана. Данные получены на основании исследования 765 пациентов, которым вводилась рекомендуемая доза 350 мг/м² в монотерапии, а также 145 пациентов, проходивших лечение с применением иринотекана в рекомендуемой дозировке 180 мг/м² и 5-ФУ/ФК каждые 2 недели.

Наиболее частыми (>1/10) реакциями на иринотекан, вызывающими необходимость снижения дозировки, являются отложенная диарея (наблюдающаяся спустя более 24 часов после приема) и гематологические расстройства, включающие нейтропению, анемию и тромбоцитопению.

Часто наблюдается острый транзистентный холинергический синдром.

Наиболее частыми симптомами, возникающими в течение первых 24 часов после введения концентрированного раствора иринотекана, являются ранняя диарея и ряд других симптомов, таких как боли в животе, конъюнктивит, ринит, снижение артериального давления, расширение сосудов, усиленное потоотделение, озноб, недомогание, головокружение, расстройства зрения, миоз, слезотечение и повышенное слюноотделение. Эти симптомы исчезают после приема атропина.

Отложенная диарея

При монотерапии острая диарея наблюдалась у 20 % пациентов, которые следовали рекомендациям по коррекции диареи. Из оцененных циклов в 14 % случаев наблюдалась острая диарея. Среднее время первого проявления жидкого стула соответствовало 5 дню после введения иринотекана.

При комбинированной терапии острая диарея наблюдалась у 13,1 % пациентов, которые следовали рекомендациям по коррекции диареи. Из оцененных циклов в 3,9 % случаев наблюдалась острая диарея.

Гематологические расстройства

Нейтропения

Нейтропения была обратимой и некумулятивной; в среднем самое низкое значение наблюдалось через 8 дней как при комбинированной, так и при монотерапии.

При монотерапии нейтропения наблюдалась у 78,7 % пациентов, в том числе в тяжелой форме (количество нейтрофилов <500 клеток/мм³) у 22,6 % пациентов. В оцененных циклах в 18 % случаев количество нейтрофилов составляло <1000 клеток/мм³, в том числе у 7,6 % количество нейтрофилов составляло <500 клеток/мм³.

Полное восстановление обычно происходило к 22 дню.

Лихорадка и нейтропения наблюдались у 6,2 % пациентов и в 1,7 % циклов.

Случаи инфекций наблюдались примерно у 10,3% пациентов (в 2,5 % циклов); они сочетались с тяжелой нейтропенией примерно у 5,3 % пациентов (в 1,1 % циклов) и привели к летальному исходу в двух случаях.

При комбинированной терапии нейтропения наблюдалась у 82,5 % пациентов и была тяжелой (количество нейтрофилов <500 клеток/ мм^3) у 9,8 % пациентов.

В оцененных циклах у 67,3 % пациентов количество нейтрофилов составляло <1000 клеток/ мм^3 , в том числе у 2,7 % количество нейтрофилов составляло <500 клеток/ мм^3 .

Полное восстановление обычно происходило через 7-8 дней.

Лихорадка и нейтропения наблюдались у 3,4 % пациентов и в 0,9 % циклов.

Случаи инфекций наблюдались примерно у 2 % пациентов (в 0,5 % циклов); они сочетались с тяжелой нейтропенией примерно у 2,1 % пациентов (в 0,5 % циклов) и привели к летальному исходу в одном случае.

Анемия

При монотерапии анемия наблюдалась примерно у 58,7 % пациентов (у 8 % гемоглобин был <8 г/дл, и у 0,9 % гемоглобин был $<6,5$ г/дл).

При комбинированной терапии анемия наблюдалась у 97,2 % пациентов (у 2,1 % гемоглобин был <8 г/дл).

Тромбоцитопения

При монотерапии тромбоцитопения (< 100000 клеток/ мм^3) наблюдалась у 7,4 % пациентов и в 1,8 % циклов, количество тромбоцитов ≤ 50000 клеток/ мм^3 отмечалось у 0,9 % пациентов и в 0,2 % циклов.

Практически у всех пациентов восстановление происходило к 22 дню.

При комбинированном применении тромбоцитопения (< 100000 клеток/ мм^3) наблюдалась у 32,6 % пациентов и в 21,8 % циклов. Тяжелая тромбоцитопения (≤ 50000 клеток/ мм^3) не наблюдалась.

После выпуска препарата на рынок был описан один случай периферической тромбоцитопении с образованием антител к тромбоцитам.

Частота побочных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: 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 ($<1/10,000$).

Внутри каждой группы реакции представлены в порядке убывания значимости.

Желудочно-кишечные расстройства	
Очень часто	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелая форма отложенной диареи • Сильная тошнота и рвота в случае монотерапии
Часто	<ul style="list-style-type: none"> • Сильная тошнота и рвота в случае комбинированной терапии • Случаи обезвоживания (связанные с диареей и/или рвотой) • Запор, вызванный действием иринотекана и/или лоперамида
Нечасто	<ul style="list-style-type: none"> • Псевдо-мембранозный колит (один случай установлен бактериологически: <i>Clostridium difficile</i>) • Почечная недостаточность, гипотония или сердечно-сосудистая недостаточность, вызванная обезвоживанием, связанным с диареей и/или рвотой • Кишечная непроходимость, запор, кишечное кровотечение
Редко	<ul style="list-style-type: none"> • Колит, в том числе тифлит, ишемический и язвенный колит • Прободение кишечника • Легкие реакции, в том числе анорексия, боли в животе, воспаление слизистой оболочки • Симптомный или бессимптомный панкреатит
Расстройства системы кроветворения и лимфатической системы	
Очень часто	<ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения (обратимая и некумулятивная) • Анемия • Тромбоцитопения в случае использования комбинированной терапии • Инфекционные осложнения в случае монотерапии
Часто	<ul style="list-style-type: none"> • Фебрильная нейтропения • Инфекционные осложнения в случае использования комбинированной терапии • Инфекционные осложнения, вызванные острой нейтропенией, приведшие к смерти в трех случаях

	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоцитопения в случае использования монотерапии
Очень редко	<ul style="list-style-type: none"> • Известен один случай периферической тромбоцитопении с образованием антител к тромбоцитам
Поражения кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки	
Очень часто	<ul style="list-style-type: none"> • Алоpecia (обратимая)
Нечасто	<ul style="list-style-type: none"> • Легкие кожные реакции
Общие расстройства и реакции на введение препарата	
Очень часто	<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка в отсутствие развития инфекций и без сопутствующей тяжелой нейтропении в случае использования монотерапии
Часто	<ul style="list-style-type: none"> • Жар в отсутствие развития инфекций и без сопутствующей острой нейтропении в случае комбинированной терапии • Тяжелый транзиторный холинергический синдром (основными симптомами являются ранняя диарея и ряд других признаков, таких как боли в животе, конъюнктивит, ринит, гипотония, расширение сосудов, усиленное потоотделение, озноб, недомогание, головокружение, расстройства зрения, миоз, слезотечение и повышенное слюноотделение.) • Слабость
Нечасто	<ul style="list-style-type: none"> • Местные реакции в области введения препарата
Изменение лабораторных показателей	
Очень часто	<ul style="list-style-type: none"> • При использовании комбинированной терапии наблюдалось кратковременное повышение уровня трансаминаз (1 и 2 степени), щелочной фосфатазы или билирубина в сыворотке в отсутствие прогрессирующего метастазирования в печени.
Часто	<ul style="list-style-type: none"> • При монотерапии наблюдалось кратковременное незначительное увеличение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы или билирубина в сыворотке в

	<p>отсутствие прогрессирующего метастазирования в печени.</p> <ul style="list-style-type: none"> • При комбинированной терапии наблюдалось кратковременное повышение уровня билирубина (3 степени) в сыворотке крови • Кратковременное возрастание уровня креатинина в сыворотке крови от легкой до средней степени
Редко	<ul style="list-style-type: none"> • Гипокалиемия и гипонатриемия
Очень редко	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение уровня амилазы и/или липазы
Расстройства дыхательной системы и органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	<ul style="list-style-type: none"> • Интерстициальное поражение легких в виде легочных инфильтратов • Ранние эффекты, такие как одышка
Расстройства иммунной системы	
Нечасто	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренные аллергические реакции
Редко	<ul style="list-style-type: none"> • Анафилактические/анафилоктоидные реакции
Инфекционные поражения и инвазии	
Нечасто	<ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с септическими эпизодами наблюдались почечная недостаточность, гипотония или сердечная недостаточность
Сердечно—сосудистые нарушения	
Редко	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение артериального давления во время или после введения препарата
Поражения скелетно-мышечной системы, соединительной ткани	
Редко	<ul style="list-style-type: none"> • Ранние эффекты, такие как мышечные контрактуры или спазмы, парестезия
Расстройства нервной системы	
Очень редко	<ul style="list-style-type: none"> • Кратковременные расстройства речи
Расстройства метаболизма и системы пищеварения	
Очень редко	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром лизиса опухоли

Передозировка

Имеются сообщения о передозировке при применении доз, превышающих рекомендуемые терапевтические дозы до двух раз и способных оказаться смертельными. Наиболее значительными из известных побочных эффектов были тяжелые формы нейтропении и диареи.

Антидот неизвестен.

Для предотвращения обезвоживания, вызванного диареей, и лечения всех типов инфекционных осложнений необходимо предпринимать максимум мер.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

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

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

При совместном применении иринотекана с глюкокортикостероидными препаратами (например, с дексаметазоном) повышается риск развития гипергликемии (особенно у больных 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 CYP3A (карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин) - концентрация в плазме активного метаболита SN-38 снижается. Совместный прием иринотекана с атазанавиром, ингибитором ферментов CYP3A4 и UGT1A1, а также с кетоконазолом может вызвать повышение концентрации в плазме крови активного метаболита SN-38.

Введение живой или ослабленной вакцины пациентам, проходящим курс лечения противоопухолевыми средствами, включая иринотекан, может привести к серьезным или фатальным инфекциям. Необходимо избегать вакцинации живой вакциной у больных, получающих иринотекан. Убитая или инактивированная вакцина может быть введена, однако ответ на такую вакцину может быть ослаблен.

Несовместимости

Иринотекан не следует смешивать с другими препаратами и веществами за исключением указанных в разделе «*Приготовление раствора для инфузий*».

Особые указания

Использование иринотекана должно проводиться только в отделениях, специализирующихся в области проведения цитотоксической терапии.

Лечение Иринотеканом медак должен осуществлять врач, имеющий опыт применения цитотоксических препаратов.

В случае контакта препарата в виде концентрата или приготовленного раствора для инфузий с кожей, место контакта необходимо сразу же тщательно промыть водой с мылом. В случае контакта препарата со слизистой оболочкой ее необходимо сразу же тщательно промыть водой.

В случае экстравазации инфузию следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение. Оставшуюся дозу препарата следует ввести в другую вену.

При использовании препарата Иринотекан медак должны соблюдаться все инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов.

В следующих случаях иринотекан должен назначаться только после оценки ожидаемого соотношения пользы проводимого лечения и возможного риска:

- лечение пациентов из группы фактора риска, особенно тех, у которых показатель функционального состояния =2 (по классификации ВОЗ).
- в некоторых редких случаях, когда пациенты не склонны соблюдать рекомендации по борьбе с побочными реакциями (что необходимо в случаях как срочной так и продолжительной противодиарейной терапии в комбинации с обильным приемом жидкости во время приступа отложенной диареи). Для таких пациентов рекомендуется строгое наблюдение в условиях стационара.

В случае монотерапии иринотеканом его обычно назначают 1 раз в 3 недели. Однако тем пациентам, за которыми требуется усиленное наблюдение, и тем, которые подвержены

особому риску развития острой нейтропении, возможно назначение препарата 1 раз в неделю.

Отложенная диарея

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития отложенной диареи, которая может проявляться спустя более 24 часов после введения иринотекана, а также проявляющейся в любое другое время перед следующим циклом. В случае монотерапии среднее время первого появления жидкого стула приходилось на 5 день после введения иринотекана. Пациенты должны быстро известить своего лечащего врача о таком происшествии и немедленно начать соответствующее лечение.

К группам повышенного риска развития диареи относятся пациенты, предварительно прошедшие абдоминальную/тазовую лучевую терапию, пациенты с гиперлейкоцитозом перед началом терапии; те, у кого показатель функционального состояния ≥ 2 по шкале ВОЗ, а также женщины. При неправильном лечении диарея может представлять угрозу для жизни, особенно если пациент страдает нейтропенией.

При первых признаках жидкого стула пациент должен начать потреблять большое количество растворов, содержащих электролиты, а также ему необходимо немедленно начать противодиарейное лечение. Такое лечение должно быть назначено в том же клиническом отделении, где был назначен иринотекан. Сразу после выписки из больницы пациенты должны приобрести прописанные препараты, чтобы начать лечение диареи сразу после ее проявления. Кроме того, они должны сообщить своему лечащему врачу или клиническому отделению, где был назначен иринотекан, в случае проявления диареи.

В настоящее время рекомендуемое противодиарейное лечение заключается в приеме высоких дозировок лоперамида (4 мг для первого приема, затем по 2 мг каждые 2 часа). Это лечение должно продолжаться в течение 12 часов после последнего проявления жидкого стула, и не должно быть изменено. Ни в коем случае нельзя применять лоперамид в данной дозировке в течение более 48 часов подряд в связи с риском развития паралитической непроходимости кишечника, также нельзя применять препарат менее 12 часов.

Помимо противодиарейного лечения, в профилактических целях следует применять антибиотики широкого спектра действия, если диарея сопровождается острой нейтропенией (количество нейтрофилов < 500 клеток/мм³).

Помимо случаев лечения с применением антибиотиков в следующих случаях для лечения диареи рекомендуется госпитализация:

- Диарея сопровождается лихорадкой,

- Острая форма диареи (требующая внутривенного введения жидкости),
- Диарея длится более 48 часов после начала лечения лоперамидом в высокой дозировке

Лоперамид не следует назначать в профилактических целях, даже в случае возникновения отложенной диареи на предыдущих циклах лечения.

Для пациентов, перенесших тяжелую форму диареи, рекомендуется снижение дозировки на последующих циклах лечения в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Способ применения и дозы».

Гематологические аспекты

При лечении иринотеканом рекомендуется проведение еженедельного общего анализа крови на содержание форменных элементов. Пациенты должны быть предупреждены о риске развития нейтропении и значительного повышения температуры тела. Фебрильная нейтропения (температура > 38 °C и количество нейтрофилов ≤ 1000 клеток/мм³) требует срочного госпитального лечения с внутривенным применением антибиотиков широкого спектра действия.

Для пациентов, перенесших тяжелые гематологические нарушения, рекомендуется снижение дозировки при последующем приеме в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе «Способ применения и дозы».

У пациентов с тяжелой формой диареи повышен риск развития инфекционных заболеваний и гематологической токсичности. У пациентов с тяжелой формой диареи должен проводиться полный анализ форменных элементов крови.

Пациенты со сниженной активностью уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ1А1)

SN-38 инактивируется УГТ1А1 с образованием УГТ1А1-глюкуронида. Пациенты с врожденной нехваткой УГТ1А1 (синдром Криглера – Найяра 1 и 2 типов или гомозиготы по УГТ1А1 *28 аллели (синдром Жильбера)) обладают повышенным риском развития токсичности в результате приема иринотекана. Для таких пациентов следует изначально применять сниженную дозировку.

Печеночная недостаточность

Исследование функции печени должно проводиться перед началом лечения, а также перед началом каждого цикла.

У пациентов с уровнем билирубина, превышающим ВГН в 1,5-3 раза, необходимо еженедельно проводить полный анализ форменных элементов крови в связи с

затрудненным выведением иринотекана из организма, что повышает риск развития гематологической токсичности в данной группе пациентов. Если уровень билирубина у пациента превышает ВГН более чем в 3 раза, применение препарата противопоказано.

Тошнота и рвота

Перед началом применения иринотекана рекомендуется провести профилактическое лечение с использованием противорвотных препаратов. Сообщалось о частых случаях проявления тошноты и рвоты. Пациенты, страдающие рвотой и отложенной диареей, должны быть как можно скорее госпитализированы для проведения соответствующего лечения.

Острый холинергический синдром

В случае возникновения острого холинергического синдрома (характеризуется ранней диареей и рядом других симптомов, таких как обильное потоотделение, абдоминальные спазмы, слезотечение, миоз, обильное слюноотделение), необходимо назначить атропина сульфат (0,25 мг подкожно), если нет клинических противопоказаний. Особые меры предосторожности следует соблюдать при лечении пациентов с астмой. Для пациентов, перенесших острый и тяжелый холинергический синдром, при последующем назначении иринотекана рекомендуется в профилактических целях применять атропина сульфат.

Расстройства системы дыхания

При применении иринотекана в редких случаях возможно возникновение интерстициальных поражений легочной ткани, проявляющихся в виде инфильтратов в легких. Интерстициальные поражения легочной ткани могут приводить к летальному исходу. К факторам риска, вероятно связанным с интерстициальными поражениями легочной ткани, относятся использование пневмотоксических препаратов, радиационной терапии и колониестимулирующих факторов. Пациентов с факторами риска следует подвергать тщательному обследованию на наличие респираторных симптомов до и во время терапии иринотеканом.

Пожилые пациенты

В связи с высокой вероятностью снижения биологических функций, особенно функции печени, следует тщательно подбирать дозировку иринотекана для данной группы пациентов. За пациентами данной группы требуется осуществлять тщательное наблюдение.

Пациенты с кишечной непроходимостью

Пациенты не должны проходить лечение иринотеканом до устранения кишечной непроходимости.

Пациенты с почечной недостаточностью

Исследования в этой группе пациентов не проводились. В связи с этим применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью не рекомендуется.

Другие группы пациентов

Поскольку Иринотекан медак содержит сорбитол, пациенты с редкими наследственными расстройствами, связанными с непереносимостью фруктозы, не должны применять этот препарат.

У пациентов с обезвоживанием, вызванным диареей и/или рвотой или сепсисом, наблюдаются нечастые случаи почечной недостаточности, гипотонии или недостаточности кровообращения.

После прекращения терапии должны приниматься противозачаточные меры в течение по меньшей мере 3 месяцев.

Комбинированное применение с иринотеканом сильных ингибиторов (например, кетоконазол) или активаторов (например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, зверобой) цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) может нарушать метаболизм иринотекана и должно избегаться.

Фертильность

Женщины, способные к деторождению, и мужчины должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения иринотеканом и в течение 3 месяцев после его окончания. В случае наступления беременности женщины должны сразу сообщить об этом своему лечащему врачу.

Беременность и грудное вскармливание

Данные об использовании иринотекана у беременных женщин отсутствуют.

В доклинических исследованиях было показано, что иринотекан обладает эмбриотоксическим, фетотоксическим и тератогенным действием. Иринотекан не должен назначаться во время беременности.

Ввиду возможных негативных последствий для детей, находящихся на грудном вскармливании, на время лечения иринотеканом грудное кормление должно быть прекращено.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы

Пациенты должны быть предупреждены о возможном головокружении или расстройствах зрения, которые могут возникать в течение 24 часов после приема иринотекана; при появлении этих симптомов пациентам следует воздержаться от вождения автомобиля и управления механизмами.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20мг/мл.

По 2 мл (40 мг), 5 мл (100 мг) или 15 мл (300 мг) во флаконе из коричневого стекла, укупоренном резиновой пробкой и обжатом алюминиевым колпачком с полимерной защитной крышкой.

Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Все предметы, использованные для приготовления раствора препарата и его применения, весь неиспользованный приготовленный и неприготовленный препарат, все использованные материалы и отходы должны быть утилизированы в соответствии со стандартными операционными процедурами по обращению с цитотоксическими препаратами, принятыми в лечебном учреждении.

Препарат предназначен только для однократного применения.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы:

*Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ

Ам Фармапарк 06861 Дессау-Росслау, Германия / Am Pharmapark 06861 Dessau-Rosslau, Germany

или

*Хаупт Фарма Вольфратсхаузен ГмбХ

Пфаффенридер штрассе 5, 82515 Вольфратсхаузен, Германия / Pfaffenrieder Str. 5, 82515 Wolftratshausen, Germany

(*производитель данной серии указан на пачке)

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку и выпускающий контроль качества:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия /

Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ

ООО «Тируфарм»

125424 Москва, Сходненский тупик, д. 4

Телефон/факс: (495) 971-32-91