

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иринотекана гидрохлорид.

Каждый мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 21,73 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата в пересчете на 20 мг иринотекана гидрохлорида.

Каждый флакон 2 мл содержит 43,46 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата в пересчете на 40 мг иринотекана гидрохлорида.

Каждый флакон 5 мл содержит 108,65 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата в пересчете на 100 мг иринотекана гидрохлорида.

Каждый флакон 7,5 мл содержит 162,975 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата в пересчете на 150 мг иринотекана гидрохлорида.

Каждый флакон 11,5 мл содержит 249,895 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата в пересчете на 230 мг иринотекана гидрохлорида.

Каждый флакон 15 мл содержит 325,95 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата в пересчете на 300 мг иринотекана гидрохлорида.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная желтоватая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Иритен показан для лечения пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком ободочной и прямой кишки:

- в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом у пациентов, ранее не получавших химиотерапию;

- в монотерапии у пациентов с прогрессирующей болезнью после проведения стандартной противоопухолевой терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат предназначен только для взрослых.

Инфузию производят только под контролем квалифицированного врача, обладающего опытом применения противоопухолевых препаратов.

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

Режим дозирования

В режиме монотерапии препарат Иритен 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 фолиноматом доза препарата Иритен 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 Иритен 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 Иритен 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, при сопутствующем раке желудка.

При применении препарата Иритен в комбинации с капецитабином у пациентов в возрасте 65 лет и старше, следует снизить дозу капецитабина до 800 мг/м² 2 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 Иритен 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 1000/мкл крови, и/или количество тромбоцитов менее 100000/мкл крови) или фебрильная нейтропения (количество нейтрофилов 1000/мкл крови и менее в сочетании с повышением температуры тела более 38 °C), или инфекционные осложнения, или тяжелая диарея, или другая негематологическая токсичность 3–4 степени, последующие дозы препарата Иритен и при необходимости фторурацила следует снизить на 15–20 %.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 Иритен следует прекратить.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Лица пожилого возраста

Какие-либо особенности применения иринотекана 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 УДФ-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (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 Иритен у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Иритен 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 живыми аттенуированными вакцинами (см. раздел 4.5)
- Совместное применение с препаратами зверобоя продырявленного (см. раздел 4.5)
- Беременность и период грудного вскармливания

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Иритен 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 препарат Иритен 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 возникнуть 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 начала 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 больных 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 редко. 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) 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 больных астмой. У пациентов, которые испытывали острый и тяжелый холинергический синдром, с последующими дозами иринотекана рекомендуется профилактическое применение атропина сульфата.

Заболевания дыхательных путей

Интерстициальная болезнь легких с манифестацией легочными инфильтратами нечасто развивается во время лечения иринотеканом. Интерстициальная болезнь легких может привести к смертельному исходу. 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.

Лица пожилого возраста

В связи с большей частотой снижения биологических функций, в частности функции печени, подбор дозы иринотекана пожилым пациентам 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.

Пациенты со сниженной активностью уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы 1A1 (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 4.2). Кроме того, UGT1A1*28 и *6 гомозиготные и гетерозиготные пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет наличия нейтропении и диареи.

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

В целях выявления пациентов с повышенным риском нейтропении и диареи может быть полезно генотипирование UGT1A1.

Вспомогательные вещества

Сорбитол

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять этот препарат.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, т.е. практически 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): 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): 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): увеличивается риск токсичности иринотекана в связи со снижением метаболизма иринотекана.

Следует применять с осторожностью

Антагонисты витамина K: использование антикоагулянтов распространено в связи с увеличением риска тромбообразования при опухолевых заболеваниях. Если пациенту показаны антикоагулянты – антагонисты витамина K, 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 (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/фолиат кальция: одновременное введение с иринотеканом в комбинированной терапии не изменяет фармакокинетику иринотекана.

Бевацизумаб: 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: 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

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 (см. раздел 5.3).

Лактация

Доступные данные ограничены и получены от одной пациентки. Уровни иринотекана и его активного метаболита SN-38 были измерены в грудном молоке одной пациентки. Воздействие на новорожденных детей/младенцев неизвестно. Из-за возможных серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, рекомендуется прекратить грудное вскармливание во время применения иринотекана (см. раздел 5.3).

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

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления головокружения или зрительных расстройств, которые развиваются в течение 24 часов после введения иринотекана.

Применение иринотекана может провоцировать развитие судорог. При возникновении указанных симптомов, пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, а также соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органному классам (СОК) и частоте. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как:

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).

Таблица нежелательных реакций при применении иринотекана в качестве монотерапии

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии ¹		инфекции				сепсис
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)						синдром лизиса опухоли
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения ² , лейкопения, анемия ³ , тромбоцитопения ⁴					
Нарушения со стороны иммунной системы				анафилактический шок, анафилактикоидные реакции		
Нарушения метаболизма и питания						гипокалиемия, гипомagnesия, гипонатриемия, снижение массы тела, дегидратация, гиповолемия
Нарушения со стороны нервной системы	острый холинергический синдром ⁷					непроизвольные мышечные подергивания или судороги, парестезии, нарушение походки,

Системно-органый класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
						спутанность сознания, головная боль, преходящие нарушения речи
Нарушения со стороны сердца				гипотония, недостаточность кровообращения		сердечно-сосудистые расстройства, боль в области грудной клетки, обморочные состояния
Нарушения со стороны сосудов ⁵						стенокардия, тромбоз артерий, инсульт, нарушения мозгового кровообращения, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз эмболия сосудов нижних конечностей, остановка сердца, инфаркт миокарда, ишемия сердечной мышцы, нарушение кровообращения в периферических сосудах, тромбоз эмболия легочной артерии, внезапная смерть, тромбоз эмболия, сосудистые нарушения

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения						неизвестна одышка, легочные инфильтраты, ринит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта ⁶	тошнота, рвота, диарея, боли в животе	запоры		псевдомембранозный колит, кишечная непроходимость, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, перфорация кишечника		анорексия, мукозиты, кандидоз желудочно-кишечного тракта, икота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				повышение активности амилазы и липазы		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция			кожная сыпь, кожные проявления		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				нарушение функции почек, развитие острой почечной недостаточности		инфекции мочеполовой системы
Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка					боль, местные реакции
Лабораторные и инструментальные данные		транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, концентрации билирубина, креатинина и азота мочевины в сыворотке крови				

Таблица нежелательных реакций, возникающих при применении иринотекана в составе комбинированной терапии

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии ¹		инфекции				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нейтропения ² , анемия ³ , тромбоцитопения ⁴	фебрильная нейтропения				
Нарушения со стороны иммунной системы						реакции гиперчувствительности
Нарушения со стороны нервной системы		острый холинергический синдром ⁷				
Нарушения со стороны сердца						ишемия/ инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов ⁵						тромбоз/ тромбоэмболия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, рвота, диарея					
Общие нарушения и реакции в месте введения		лихорадка				

Таблица нежелательных реакций, выявленных в пострегистрационный период

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии ¹						бактериальные, грибковые и вирусные инфекции

¹ Инфекционные осложнения при монотерапии имели место у 10,3 % пациентов, у 5,3 % больных они сочетались с выраженной нейтропенией.

² Нейтропения наблюдалась у 78,7 % больных при монотерапии (при комбинированной химиотерапии у 82,5 %), в том числе у 22,6 % больных 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 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.

³ При применении иринотекана в монотерапии умеренная анемия развивалась у 58,7 % пациентов. При применении иринотекана в составе комбинированной химиотерапии анемия наблюдалась у 97,2 %.

⁴ 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 дню. Наблюдался один случай тромбоцитопении в сочетании с образованием антитромбоцитарных антител.

⁵ Также отмечались случаи артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (включая, стенокардию, тромбоз артерий, инсульт, нарушение мозгового кровообращения, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз сосудов нижних конечностей, остановка сердца, инфаркт миокарда, ишемия сердечной мышцы, нарушение кровообращения в периферических сосудах, тромбоз легочной артерии, внезапная смерть, тромбоз, сосудистые нарушения).

⁶ Сообщалось о редких случаях развития псевдомембранозного колита, кишечной непроходимости, кровотечений из желудочно-кишечного тракта, перфорации кишечника, повышения активности амилазы или липазы. Диарея, возникающая позже, чем через 24 часа после применения препарата (отсроченная диарея), является дозолимитирующим токсическим эффектом иринотекана.

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

⁷ 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, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

У человека при однократном приеме доз до 750 мг/м² нежелательные явления были аналогичны таковым, зарегистрированным при рекомендуемых режимах дозирования. Сообщалось о передозировке в случаях применения доз, приблизительно в два раза превышающих рекомендуемую терапевтическую дозу, что может привести к летальному исходу. Наиболее значимыми нежелательными явлениями были тяжелая нейтропения и тяжелая диарея.

Лечение

Антидот при передозировке иринотекана гидрохлорида тригидрата неизвестен. Рекомендуется поддержка функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Следует проводить максимальное поддерживающее лечение для предотвращения обезвоживания в связи с диареей и для лечения любых инфекционных осложнений.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01CE02

Механизм действия

Препарат Иритен, концентрат для приготовления раствора для инфузий, является противоопухолевым средством, представителем класса ингибиторов топоизомеразы I.

Иринотекана гидрохлорида тригидрат – это производное камптотецина. Камптотецины взаимодействуют специфически с топоизомеразой I, которые ослабляют торсионное напряжение в ДНК путем внесения одноцепочечных разрывов с последующим восстановлением. Иринотекана гидрохлорида тригидрат и его активный метаболит SN-38 связываются с комплексом топоизомеразы I – ДНК и предотвращают повторное лигирование этих одноцепочечных разрывов. Современные исследования показывают, что цитотоксичность иринотекана гидрохлорида тригидрата обусловлена повреждением двухцепочечной ДНК, возникающим в процессе ее синтеза при взаимодействии ферментов репликации с тройным комплексом, образованным под действием топоизомеразы I, ДНК и либо иринотекана гидрохлорида тригидрата, либо SN-38. Клетки млекопитающих не могут эффективно восстанавливать эти двуцепочечные разрывы.

Иринотекана гидрохлорида тригидрат выступает в качестве водорастворимого предшественника липофильного метаболита SN-38, который примерно в 1000 раз более эффективно, чем иринотекана гидрохлорид тригидрат, угнетает активность топоизомеразы I, выделенной из клеток опухолей человека и грызунов. Однако точных данных о воздействии SN-38 на активность иринотекана гидрохлорида тригидрата нет. Как иринотекана гидрохлорида тригидрат, так и SN-38 существуют в активной форме лактона и в неактивной форме аниона гидроксикислоты. Сдвиг pH в кислую сторону способствует образованию лактона, тогда как более щелочная среда благоприятствует образованию аниона гидроксикислоты.

Введение иринотекана гидрохлорида тригидрата демонстрировало противоопухолевое действие на злокачественные образования (характерные для грызунов) у мышей и ксенотрансплантаты карциномы человека различных гистологических типов.

Иринотекана гидрохлорида тригидрат является неконкурентным ингибитором ацетилхолинэстеразы, и его применение сопровождается холинергическим синдромом (см. раздел 4.8).

Клинические исследования

Применение иринотекана гидрохлорида тригидрата изучалось в клинических исследованиях в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом в качестве терапии первой линии при метастатическом колоректальном раке и в виде монотерапии, применяемой в случае неэффективности терапии первой линии. При применении

иринотекана гидрохлорида тригидрата в виде монотерапии изучали схемы применения 1 раз в неделю и 1 раз в 3 недели. При применении иринотекана гидрохлорида тригидрата в виде комбинированной терапии изучали схемы применения 1 раз в неделю и каждые 2 недели. Пациенты с показателем общего состояния 3 или 4, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в клинических исследованиях не участвовали (см. таблицу 1).

Таблица 1. Шкала ВОЗ для оценки общего состояния здоровья

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

Комбинированная терапия первой линии метастатического колоректального рака

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Демографические характеристики и применение препарата	Исследование 1			Исследование 2	
	Иринотекана гидрохлорид/фторурацил/кальция фолинат	Фторурацил/кальция фолинат	Иринотекана гидрохлорид	Иринотекана гидрохлорид/фторурацил/кальция фолинат	Фторурацил/кальция фолинат
Количество пациентов	231	226	226	198	187
Женский/мужской пол (%)	34/65	45/54	35/64	33/67	47/53
Медианный возраст в годах (диапазон)	62 (25–85)	61 (19–85)	61 (30–87)	62 (27–75)	59 (24–75)
Общее состояние (%) ^a					
0	39	41	46	51	51
1	46	45	46	42	41
2	15	13	8	7	8
Медиана первичной опухоли (%)					
толстая кишка	81	85	84	55	65
прямая кишка	17	14	15	45	35
Медианное время с момента постановки диагноза до рандомизации (месяцы, диапазон)	1,9 (0–161)	1,7 (0–203)	1,8 (0,1–185)	4,5 (0–88)	2,7 (0–104)
Предшествующая адъювантная терапия фторурацилом (%)					
Нет	89	92	90	74	76
Да	11	8	10	26	24
Медианная продолжительность лечения (месяцы)	5,5	4,1	3,9	5,6	4,5
Медианная относительная интенсивность дозирования (%)					
иринотекан	72	–	75	87	–
фторурацил	71	86	–	86	93

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

^а См. Таблицу 1.

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

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

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

Схема применения 1 раз в неделю

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

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

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

Выживаемость (медианная, месяцы)	10,4	8,1	10,7	9,3
-------------------------------------	------	-----	------	-----

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

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

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

^г Было получено 2 полных ответа и 38 частичных.

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

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

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

Схема применения 1 раз в 3 недели

Было проведено два многоцентровых рандомизированных исследования фазы III со схемой применения 1 раз в 3 недели у пациентов с метастатическим колоректальным раком, рецидивировавшим или прогрессирующим после терапии фторурацилом (n = 535). Вторую линию терапии иринотекана гидрохлорида тригидратом сравнивали с наилучшей поддерживающей терапией в одном исследовании и с инфузионной терапией на основе

фторурацила во втором исследовании. Первичной конечной точкой в обоих исследованиях была выживаемость. Также оценивались показатели клинической пользы и качества жизни. Начальная доза составляла 350 мг/м² и вводилась внутривенно в течение 90 минут до достижения максимальной общей дозы 700 мг. Для пациентов в возрасте 70 лет и старше и для пациентов с показателем общего состояния 2 по шкале ВОЗ начальная доза была снижена до 300 мг/м². В качестве поддерживающей терапии применялись противорвотные средства, атропин и лоперамид, при этом отсроченная диарея сохранялась более 24 часов несмотря на то, что лоперамид сопровождали 7-дневным курсом антибиотика фторхинолонового ряда.

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

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

	Исследование 1		Исследование 2	
	Иринотекана гидрохлорида тригидрат	Наилучшая поддерживающая терапия	Иринотекана гидрохлорида тригидрат	Фторурацил ^a
Количество пациентов	189	90	127	129
Предшествующая терапия фторурацилом (%)				
Для лечения метастатического заболевания	70	63	58	68
≤ 3/6 месяцев после адъювантной терапии ^б	27	36	38	23
> 3/6 месяцев после адъювантной терапии ^б	3	0	5	9
Продолжительность лечения (средняя, месяцы) [95 % ДИ]	4,6 [4,2–5,0]	—	4,4 [3,8–5,0]	3,7 [3,3–4,1]
Медианная относительная интенсивность дозы (%) ^в	94	—	95	81–99

Выживаемость (медианная, месяцы) [95 % ДИ]	9,2 [8,4–10,7]	6,5 [5,0–7,6]	10,8 [9,5–12,8]	8,5 [7,7–10,5]
1-летняя выживаемость (%) [95 % ДИ]	36,2 [29,3–43,1]	13,8 [6,7–20,9]	44,8 [36,2–53,4]	32,4 [24,3–40,5]
Выживаемость без прогрессирования (медиана, месяцы) [95 % ДИ]	—	—	4,2 [3,8–4,8]	2,9 [2,6–3,7]
Выживаемость без симптомов (медиана, месяцы) [95 % ДИ]	5,9 [3,8–7,6]	4,1 [2,2–6,9]	8,1 [6,1–10,7]	7,0 [4,4–8,7]
Выживаемость без боли (медиана, месяцы) [95 % ДИ]	6,9 [5,8–8,4]	2,0 [1,8–5,1]	10,3 [7,8–**]	8,5 [6,2–10,2]
Медиана выживаемости без ухудшения общего состояния (%) [95 % ДИ]	5,7 [4,3–6,6]	3,3 [1,9–3,7]	6,4 [5,2–7,6]	5,1 [4,2–6,2]
Время до снижения массы тела $\geq 5\%$ (медиана, месяцы) [95 % ДИ]	6,4 [5,5–7,6]	4,2 [3,4–5,1]	8,9 [6,7–12,3]	7,4 [4,7–11,6]

^a Использовали одну из следующих схем терапии фторурацилом:

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

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

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

** Невозможно рассчитать из-за небольшого размера выборки.

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

Другие исследования

Японское открытое неконтролируемое исследование фазы II с участием пациентов с немелкоклеточным раком легкого включало в общей сложности 153 пациента. В этом исследовании пневмонит был зарегистрирован у 6,2 % (9/146) пациентов. Один пациент

умер от интерстициального пневмонита. Иринотекана гидрохлорида тригидрат вводили в дозе 100 мг/м² внутривенно 1 раз в неделю. Коррекция дозы производилась в соответствии с токсичностью, а лечение продолжали до прогрессирования заболевания или появления неприемлемого уровня токсичности (каждый пациент должен был получить не менее трех доз).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

В рекомендуемом диапазоне доз 50–350 мг/м² AUC иринотекана гидрохлорида тригидрата линейно увеличивается с увеличением дозы; AUC SN-38 увеличивается менее, чем пропорционально дозе. Максимальные концентрации активного метаболита SN-38 обычно наблюдаются в течение 1 часа после окончания 90-минутной инфузии иринотекана гидрохлорида тригидрата.

Фармакокинетические параметры иринотекана гидрохлорида тригидрата и SN-38 после 90-минутной инфузии в дозах 125 и 340 мг/м², определенных в двух клинических исследованиях у пациентов с солидными опухолями, обобщены в таблице 6.

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

Доза (мг/м ²)	Иринотекана гидрохлорида тригидрат					SN-38		
	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0–24} (нг × ч/мл)	T _{1/2} (ч)	V _{area} (л/м ²)	CL (л/ч/м ²)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0–24} (нг × ч/мл)	T _{1/2} (ч)
125 (n = 64)	1660 $\pm$ 797	10 200 $\pm$ 3270	5,8 ^a $\pm$ 0,7	110 $\pm$ 48,5	13,3 $\pm$ 6,01	26,3 $\pm$ 11,9	229 $\pm$ 108	10,4 ^a $\pm$ 3,1
340 (n = 6)	3392 $\pm$ 874	20 604 $\pm$ 6027	11,7 ^b $\pm$ 1,0	234 $\pm$ 69,6	13,9 $\pm$ 4,00	56,0 $\pm$ 28,2	474 $\pm$ 245	21,0 ^b $\pm$ 4,3

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови;

AUC_{0–24} – площадь под фармакокинетической кривой зависимости концентрации препарата в плазме крови от времени с момента времени 0 до 24 часов после окончания 90-минутной инфузии;

T_{1/2} – терминальный период полувыведения;

V_{area} – объем распределения во время терминальной фазы выведения;

CL – общий системный клиренс.

^a Образцы плазмы, собранные в течение 24 часов после окончания 90-минутной инфузии.

^b Образцы плазмы, собранные в течение 48 часов после окончания 90-минутной инфузии. Из-за более длительного периода сбора данных эти значения обеспечивают более точное отражение терминального периода полувыведения иринотекана гидрохлорида тригидрата и SN-38.

Исследования *in vitro* показывают, что иринотекана гидрохлорида тригидрат демонстрирует умеренное связывание с белками плазмы крови (30–68 % связывания). SN-38 в высокой степени связывается с белками плазмы крови человека (примерно на 95 %). Основным белком плазмы, с которым преимущественно связывается иринотекана гидрохлорида тригидрат и SN-38, является альбумин.

Распределение

После внутривенной инфузии иринотекана гидрохлорида тригидрата у человека с различными злокачественными новообразованиями концентрации иринотекана гидрохлорида тригидрата в плазме снижаются мультиэкспоненциально со средним терминальным периодом полувыведения около 6–12 часов. Средний терминальный период полувыведения активного метаболита SN-38 составляет 10–20 часов. В исследовании, в котором иринотекана гидрохлорида тригидрат вводили в дозах 100–750 мг/м² путем внутривенной инфузии в течение 30 минут каждые три недели, терминальный период полувыведения из плазмы составлял 14,2 часа ± 7,7 часа для иринотекана гидрохлорида тригидрата и 13,8 часа ± 1,4 часа для SN-38.

Биотрансформация

Полное распределение иринотекана гидрохлорида тригидрат в организме человека до конца не изучено. Иринотекана гидрохлорида тригидрат подвергается интенсивному метаболическому преобразованию различными ферментными системами, в том числе эстеразами с образованием активного метаболита SN-38 и опосредованному уридин дифосфат-глюкуронил-трансферазой 1A1 (УГТ1A1) глюкуронированию SN-38 с образованием неактивного глюкуронидного метаболита SN-38G. Метаболическое преобразование иринотекана гидрохлорида тригидрата происходит преимущественно в печени.

Иринотекан также может подвергаться окислительному метаболизму, опосредованному CYP3A4, до нескольких фармакологически неактивных продуктов окисления, один из которых может гидролизироваться карбоксилэстеразой с высвобождением SN-38. Иринотекан окисляется изоферментом 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4) с образованием двух относительно неактивных метаболитов, APC (7-этил-10-[4-N-(5-аминопентановая кислота)-1-пиперидино]-карбонилоксиамптеттецина) и второстепенного метаболита, NPC (7-этил-10-(4-амино-1-пиперидино)) карбонилоксиамптеттецина.

Элиминация

Распределение иринотекана гидрохлорида тригидрата в организме человека до конца не изучено. В исследованиях с участием пациентов с различными видами рака выведение иринотекана гидрохлорида тригидрата с мочой составляло 11–20 % от введенной дозы, для SN-38 составляло <1 %, и для глюкуронидного метаболита SN-38 составляло 3 %. Совокупное выведение иринотекана и его метаболитов (SN-38 и глюкуронидного метаболита SN-38) с желчью и мочой в течение 48 часов после приема иринотекана гидрохлорида тригидрата у двух пациентов варьировалось приблизительно от 25 % (100 мг/м²) до 50 % (300 мг/м²).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В исследованиях, в которых иринотекана гидрохлорида тригидрат вводили еженедельно, терминальный период полувыведения иринотекана гидрохлорида тригидрата составлял 6,0 часов у пациентов в возрасте 65 лет и старше и 5,5 часов у пациентов в возрасте до 65 лет. Нормализованная по дозе AUC_{0-24} для SN-38 у пациентов в возрасте не менее 65 лет была на 11 % выше, чем у пациентов в возрасте до 65 лет. Кинетические данные по схеме применения 1 раз в три недели у пожилых пациентов отсутствуют. Исходя из клинической токсичности, наблюдаемой при этом режиме дозирования, у пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуется применять более низкую начальную дозу (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Влияние тяжелой печеночной недостаточности на фармакокинетические свойства иринотекана гидрохлорида тригидрата и его метаболитов официально не изучалось. Среди пациентов с метастатическим колоректальным раком и известным опухолевым поражением печени (большинство пациентов) значения AUC иринотекана гидрохлорида тригидрата и SN-38 были несколько выше, чем значения у пациентов без метастазов в печень (см. раздел 4.4).

У пациентов с нарушением функции печени клиренс иринотекана гидрохлорида тригидрата снижается, в то время как относительная концентрация активного метаболита SN-38 увеличивается. Величина этих эффектов пропорциональна степени нарушения функции печени, что определялось повышением концентрации общего билирубина и трансаминаз в сыворотке крови (см. раздел 4.2).

Почечная недостаточность

Влияние наличия почечной недостаточности на фармакокинетику иринотекана гидрохлорида тригидрата не оценивалось.

Фармакокинетика при комбинированной терапии

В клиническом исследовании фазы I с комбинированным применением иринотекана гидрохлорида тригидрата, фторурацила и кальция фолината у 26 пациентов с солидными опухолями распределение иринотекана гидрохлорида тригидрата существенно не изменялось. Однако при введении иринотекана гидрохлорида тригидрата с последующим введением фторурацила и кальция фолината значения C_{max} и AUC_{0-24} активного метаболита SN-38 были снижены (на 14 % и 8 % соответственно) по сравнению со значениями, регистрируемыми при введении иринотекана гидрохлорида тригидрата в качестве монотерапии. Формальные исследования лекарственного взаимодействия *in vivo* или *in vitro*

для оценки влияния иринотекана гидрохлорида тригидрата на распределение фторурацила и кальция фолината не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность

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

Канцерогенность

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

Гиперчувствительность

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

Беременность

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

Лактация

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

Фертильность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Д-сорбитол

Молочная кислота

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

Раствор для инъекций предназначен только для однократного использования, и любую неиспользованную его часть следует выбрасывать.

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

и в течение 24 часов после вскрытия флакона с концентратом при хранении при температуре 2–8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения препарата после разведения, первого вскрытия см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2 мл, 5 мл, 7,5 мл, 11,5 мл или 15 мл во флаконы темного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками с внутренним инертным фторполимерным покрытием, с обкаткой алюмо-пластиковыми колпачками.

1 флакон с листком-вкладышем помещают в пачку из картона или пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 5 или 10 флаконов с листком-вкладышем помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 50, 85, 100 флаконов с равным количеством листков-вкладышей помещают в коробку из картона (для стационаров).

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

Предупреждения при работе с препаратом

При приготовлении раствора препарата Иритен 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 Иритен или инфузионного раствора на кожу сразу же промойте ее водой с мылом. При попадании препарата Иритен или его раствора на слизистые оболочки немедленно промойте их водой. Препарат предназначен только для однократного применения у одного пациента. Все остатки препарата подлежат утилизации.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Флакон следует осмотреть на предмет повреждений и видимых признаков утечек. В случае обнаружения повреждения невскрытую упаковку сжигают.

Проверьте содержимое флакона на наличие механических включений и повторите осмотр, когда лекарственный препарат отбирается из флакона в шприц. При обнаружении механических включений не используйте содержимое.

Раствор препарата Иритен 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

флакона. Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на прозрачность. В случае обнаружения осадка препарат должен быть утилизирован. В раствор для инфузий другие препараты добавлять не следует. Лекарственные препараты для парентерального введения следует визуально проверять на наличие механических включений и изменение цвета перед введением всякий раз, когда это позволяют раствор и флакон.

Запрещается замораживать смеси препарата Иритен, концентрат для приготовления раствора для инфузий, поскольку это может привести к осаждению препарата.

Меры предосторожности при обращении с лекарственным препаратом

Далее перечислены рекомендации по защитным мерам, связанные с токсической природой этого вещества.

- Персонал должен пройти обучение правильным методам обращения с препаратом.
- Беременные сотрудницы не должны работать с данным препаратом.
- Персонал, работающий с препаратом Иритен, концентрат для приготовления раствора для инфузий, должен носить защитную одежду: защитные очки, рабочий халат и одноразовые перчатки, и маску.
- Следует отвести определенную территорию для выполнения растворения (предпочтительно под системой локализации с ламинарным потоком). Рабочая поверхность должна быть защищена одноразовой фильтровальной бумагой с пластмассовой основой.
- Все материалы, использованные для введения и очистки (в том числе перчатки), следует выбрасывать в пакеты для сбора отходов высокой степени риска для сжигания при высоких температурах.
- Место пролива или утечки препарата следует обработать разбавленным раствором гипохлорита натрия (доступного 1 % хлора), предпочтительно замачиванием, а затем водой.
- Все материалы для уборки следует утилизировать в соответствии с приведенными ранее инструкциями.
- При случайном попадании препарата в глаза или на кожу, пораженный участок следует немедленно обработать. При попадании в глаза следует промыть их обильным количеством воды, при контакте с кожей пораженный участок можно обработать водой, водой с мылом, или раствором бикарбоната натрия; затем следует обратиться за медицинской помощью. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Электронная почта: info@veropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Электронная почта: info@veropharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001084)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Иритен доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)