

Иринотекан-Тева



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#) [Апрель](#)
[Госреестр](#) [Википедия](#)
[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного раствора от светло-желтого до желтого цвета, без видимых включений.

	1 мл
иринотекана гидрохлорида тригидрат	20 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол - 45 мг, молочная кислота - 0.9 мл, натрия гидроксид 5% - q.s., хлористоводородная кислота 5% - q.s., вода д/и - q.s. до 1 мл.

5 мл - флаконы темного стекла типа I (1) - поддоны из ПВХ (1) - пачки картонные.

Комплект №2: пачка картонная, элементы устройства к инфузионным системам и шприцам для разведения и введения лекарственных препаратов "Тевадаптор" (адаптер к флакону, адаптер к шприцу, адаптер для введения шприца, инструкция по применению устройства) в коробке картонной с уплотнителем из картона или без него и с контролем первого вскрытия.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат. Иринотекан – полусинтетическое производное камптотецина, является специфическим ингибитором клеточного фермента топоизомеразы I. В тканях препарат метаболизируется ферментом карбоксилэстеразой с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит иринотекан по своей активности. Ингибируя топоизомеразу I, иринотекан и его метаболит SN-38 вызывают линейные повреждения ДНК, что препятствует ее репликации в S-фазе клеточного цикла. В опытах *in vivo* было показано, что иринотекан также активен в отношении опухолей, экспрессирующих Р-гликопротеин множественной лекарственной резистентности (винкристин- и доксорубицин-резистентные лейкомии P388).

Другим фармакологическим эффектом иринотекана является его способность ингибировать ацетилхолинэстеразу.

Фармакокинетика

Фармакокинетический профиль иринотекана не зависит от дозы. Распределение препарата в плазме двух- или трехфазное. V_d – 157 л/м². C_{max} иринотекана и SN-38 достигается к концу в/в инфузии в рекомендованной дозе 350 мг/м² и составляет 7.7 мкг/мл и 56 нг/мл соответственно, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – 34 мкг/ч/мл и 451 нг/ч/мл. В плазме крови иринотекан находится в основном в неизменном виде. Препарат метаболизируется в печени двумя путями: под действием фермента карбоксилэстеразы до активного метаболита SN-38 с последующим глюкуронированием и под действием изофермента CYP3A4 с образованием производных аминокислоты и аминов. Значимой цитотоксической активностью обладает только SN-38. Связь с белками плазмы крови для иринотекана составляет приблизительно 65%, для его активного метаболита SN-38 – 95%. Средний период полувыведения препарата в первую фазу составляет 12 мин, во вторую фазу – 2.5 ч и в последней

фазе – 14.2 ч. Среднее значение плазменного клиренса – 15 л/ч/м². Выводится почками в неизменном виде (в среднем 19.9%) и в виде метаболита SN-38 (0.25%). С желчью выводится около 30% препарата, как в неизменном виде, так и в виде метаболита SN-38 глюкуронида.

Фторурацил и кальция фолинат не влияют на фармакокинетику иринотекана.

Выведение иринотекана снижено примерно на 40% у пациентов с концентрацией билирубина, превышающей верхнюю границу нормы в 1.5 – 3 раза.

Показания к применению:

Местнораспространенный колоректальный рак:

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

Относится к болезням:

- [Рак](#)

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к иринотекану или другим компонентам препарата;
- хронические воспалительные заболевания кишечника и/или нарушение кишечной проходимости;
- выраженное угнетение костномозгового кроветворения;
- концентрация билирубина в сыворотке крови, превышающая более чем в 3 раза ВГН;
- почечная недостаточность (данные о безопасном применении у пациентов с почечной недостаточностью отсутствуют);
- общее состояние пациентов, оцениваемое по шкале ВОЗ >2;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст (данные по эффективности и безопасности отсутствуют);

С осторожностью: общее состояние пациента, оцениваемое по шкале ВОЗ, равное 2; лейкоцитоз; пациенты женского пола (повышается риск развития диареи); лучевая терапия (в анамнезе) на область брюшной полости или таза; нейтропения; нарушение функции печени; гиповолемия; склонность к тромбозам и тромбоэмболиям; одновременное применение пневмотоксических препаратов; терапия колониестимулирующими факторами; пожилой возраст.

Способ применения и дозы:

Препарат предназначен только для взрослых.

Вводится в виде в/в инфузии продолжительностью не менее 30 мин и не более 90 мин.

При выборе дозы и режима введения в каждом индивидуальном случае следует обращаться к специальной литературе.

В режиме монотерапии доза препарата Иринотекан-Тева составляет 125 мг/м² поверхности тела еженедельно в течение 4 недель в виде 90-минутной в/в инфузии с перерывом в 2 недели, а также 350 мг/м² в виде часовой в/в инфузии каждые 3 недели.

В составе комбинированной химиотерапии доза препарата Иринотекан-Тева составляет с фторурацилом и кальция фолинатом 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-Тева 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 для **пациентов в возрасте 65 лет и старше**, при предшествующей экстенсивной лучевой терапии, при показателе общего состояния пациента, оцениваемого по шкале ВОЗ, равному 2.

Введение препарата Иринотекан-Тева 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 костномозгового кроветворения (количество нейтрофилов менее 500/мкл крови и/или количество лейкоцитов менее 1000/мкл крови, и/или количество тромбоцитов менее 100 000/мкл) или фебрильная нейтропения (количество нейтрофилов 1000/мкл 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 Иринотекан-Тева и при необходимости фторурацила следует снизить на 15-20%.

При появлении объективных признаков прогрессирования опухолевого заболевания, или развития недопустимых токсических проявлений терапию препаратом Иринотекан-Тева следует прекратить.

Пациенты с нарушением функции печени*Монотерапия*

— если концентрация билирубина не превышает в 1.5 раза ВГН, то коррекция дозы не требуется, следует тщательно контролировать гематологические показатели пациента в связи с повышенным риском развития тяжелой нейтропении;

— если концентрация билирубина превышает ВГН от 1.5 до 3 раз, то рекомендуемая доза препарата Иринотекан-Тева составляет 200 мг/м², следует тщательно контролировать гематологические показатели пациента в связи с повышенным риском развития тяжелой нейтропении;

— если концентрация билирубина превышает ВГН более чем в 3 раза, то лечение иринотеканом проводить не следует.

Комбинированная терапия

Данные по применению иринотекана в режиме комбинированной терапии при нарушении функции печени отсутствуют.

Пациенты с нарушением функции почек

Данные по применению отсутствуют.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий

Раствор препарата Иринотекан-Тева следует готовить в асептических условиях.

Необходимое количество препарата 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 уничтожен.

Раствор должен быть использован сразу же после разведения.

Если разведение выполнено с соблюдением правил асептики (например, в установке ламинарного воздушного потока), раствор препарата может быть использован в случае хранения при комнатной температуре в течение 12 ч (включая время инфузии) и в случае хранения при температуре 2-8°C в течение 24 ч после вскрытия флакона с концентратом.

Побочное действие:

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥10%), часто (≥1%- <10%), иногда (≥0.1%-<1%), редко (≥0.01%-<0.1%), очень редко (<0.01%), включая единичные случаи.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – нейтропения, лейкопения, анемия; часто – фебрильная

нейтропения, тромбоцитопения при назначении препарата в составе монотерапии; очень редко – образование антитромбоцитарных антител.

Нейтропения наблюдалась у 78.7% пациентов при монотерапии (при комбинированной химиотерапии у 82.5%), в т.ч. у 22.6% пациентов она была тяжелой (количество нейтрофилов менее 500 клеток/мкл). Нейтропения была обратимой и не носила кумулятивный характер. Полное восстановление количества нейтрофилов наступало обычно на 22-й день после окончания монотерапии и на 7-8 день после окончания применения препарата Иринотекан-Тева в составе комбинированной химиотерапии.

Лихорадка в сочетании с тяжелой нейтропенией отмечалась у 6.2% и 3.4% пациентов соответственно. Инфекционные осложнения при монотерапии имели место у 10.3% пациентов, у 5.3% пациентов они сочетались с тяжелой нейтропенией при монотерапии и у 2% пациентов, получавших препарат Иринотекан-Тева в составе комбинированной терапии.

При применении препарата Иринотекан-Тева в составе монотерапии анемия развилась у 58.7% пациентов. При применении препарат Иринотекан-Тева в составе комбинированной химиотерапии анемия наблюдалась у 97.2%.

При применении препарата Иринотекан-Тева в составе монотерапии тромбоцитопения (<100 000 клеток/мкл) наблюдалась у 7.4% (при комбинированной химиотерапии у 32.6%) пациентов. При применении препарата Иринотекан-Тева в составе комбинированной химиотерапии тяжелой тромбоцитопении не наблюдалось. Количество тромбоцитов восстанавливается к 22-му дню после окончания приема препарата.

Наблюдался один случай тромбоцитопении с образованием антитромбоцитарных антител.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – поздняя диарея; часто – тошнота, рвота, запор; иногда – псевдомембранозный колит (в одном случае была выявлена *Clostridium difficile*), кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение; редко – колит, включая тифлит, ишемический и язвенный колит, перфорация кишечника, анорексия, боль в животе, воспаление слизистых оболочек, панкреатит.

При применении препарата в качестве монотерапии тяжелая диарея наблюдалась у 20% пациентов (при комбинированной терапии у 13.1%). Среднее время до появления первого жидкого стула после введения препарата Иринотекан-Тева составило 5 дней.

При применении препарата в качестве монотерапии приблизительно у 10% пациентов, применявших противорвотные средства, имели место выраженные тошнота и рвота. При применении препарата Иринотекан-Тева в составе комбинированной химиотерапии выраженные тошнота и рвота наблюдались реже: у 2.1% и 2.8%, пациентов соответственно.

Острый холинергический синдром, проявляющийся такими симптомами, как ранняя диарея, боли в животе, конъюнктивит, ринит, снижение АД, брадикардия, вазодилатация, усиленная перистальтика кишечника, усиленное потоотделение, озноб, недомогание, головокружение, расстройство зрения, миоз, слезотечение, слюнотечение наблюдалась у 9% пациентов, получавших препарат Иринотекан-Тева в качестве монотерапии и в составе комбинированной химиотерапии только у 1.4% пациентов. Все эти симптомы исчезали после введения атропина.

Со стороны нервной системы: редко – непроизвольные мышечные сокращения, судороги, парестезии, астения; очень редко – транзиторные нарушения речи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – снижение АД, гиповолемический шок из-за обезвоживания; редко – повышение АД во время или после инфузии.

Со стороны органов дыхания: иногда – одышка, лихорадка, легочные инфильтраты.

Аллергические реакции: иногда – кожная сыпь; редко – развитие анафилактического шока.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто – обратимая алопеция; иногда – легкие кожные реакции.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто – транзиторное повышение активности сывороточных трансаминаз, ЩФ или концентрации билирубина (комбинированная терапия); часто – транзиторное повышение активности сывороточных трансаминаз, ЩФ или концентрации билирубина (монотерапия), повышение концентрации сывороточного креатинина; редко – гипокалиемия и гипонатриемия; очень редко – повышение активности сывороточной амилазы и/или липазы.

Прочие: очень часто – повышение температуры тела; часто – повышенная утомляемость; редко – местные постинфузионные реакции, присоединение вторичных инфекций.

Передозировка:

Основные ожидаемые проявления передозировки – нейтропения и диарея. Специфический антидот к иринотекану неизвестен. При превышении терапевтической дозы в 2 раза возможен летальный исход. В случае передозировки пациента следует госпитализировать и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов. Лечение

симптоматическое.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применять препарат при беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Иринотекан обладает ацетилхолинэстеразной активностью, поэтому возможно увеличение продолжительности нейромышечной блокады при совместном применении с солями суксаметония и антагонистическое взаимодействие 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 ГКС (например, с дексаметазоном) повышается риск развития гипергликемии (особенно у пациентов с сахарным диабетом или со сниженной толерантностью к глюкозе) и лимфоцитопении.

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

Совместное применение иринотекана и прохлорперазина повышает вероятность проявления признаков акатии.

При совместном применении иринотекана с препаратами растительного происхождения на основе зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), а также с противосудорожными препаратами – индукторами изофермента CYP3A(карбамазепин, фенитоин) – концентрация в плазме активного метаболита SN-38 снижается.

Совместное применение иринотекана с атазанавиром, ингибитором изоферментов CYP3A4 и UGT1A1, а также с кетоконазолом может вызвать повышение концентрации в плазме крови активного метаболита SN-38.

Введение живых аттенуированных вакцин пациентам, проходящим курс лечения противоопухолевыми средствами, включая иринотекан, может привести к серьезным или фатальным инфекциям. Необходимо избегать вакцинации живыми вакцинами пациентов, получающих иринотекан. Убитая или инактивированная вакцина может быть введена, однако иммунный ответ на такую вакцину может быть ослаблен.

Препарат Иринотекан-Тева не следует смешивать с другими препаратами в одном флаконе.

Особые указания и меры предосторожности:

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

У пациентов, получающих препарат Иринотекан-Тева, необходимо еженедельно делать развернутый клинический анализ крови и следить за функцией печени. Диарея, возникающая как следствие цитотоксического действия препарата (отсроченная диарея), обычно отмечается не ранее 24 ч после введения препарата Иринотекан-Тева (у большинства пациентов в среднем через 5 дней). При появлении первого эпизода жидкого стула необходимо назначение обильного питья, содержащего электролиты, и немедленное проведение противодиарейной терапии, включающей прием лоперамида в высоких дозах (4 мг на первый прием и затем по 2 мг на каждые 2 ч). Эту терапию продолжают еще в течение не менее 12 ч после последнего эпизода жидкого стула, но не более 48 ч из-за возможности развития пареза тонкой кишки. Если диарея расценивается как тяжелая (более 6 эпизодов жидкого стула в течение сут или выраженные тенезмы), а также, если она сопровождается рвотой или лихорадкой, пациент должен быть срочно госпитализирован для проведения комплексного лечения, включающего введение антибиотиков широкого спектра действия. При умеренной или слабовыраженной диарее (менее 6 эпизодов жидкого стула в течение сут и умеренные тенезмы), которая не купируется в течение первых 48 ч, необходимо начать прием антибиотиков широкого спектра действия внутрь, при этом пациента рекомендуется госпитализировать. При одновременном возникновении диареи и выраженной нейтропении (количество лейкоцитов менее 500 клеток/мкл крови) в дополнение к антидиарейной терапии с профилактической целью внутрь назначаются антибиотики широкого спектра действия. Лоперамид не следует назначать профилактически, в том числе пациентам, у которых диарея отмечалась во время предыдущих введений препарата Иринотекан-Тева.

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

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

Пациентам с фебрильной нейтропенией (температура тела > 38°С и количество нейтрофилов < 1000 клеток/мкл) должно быть безотлагательно начато введение антибиотиков широкого спектра действия в условиях стационара.

При развитии острого холинергического синдрома, признаками развития которого являются появление ранней диареи и совокупность таких симптомов, как потливость, спастические боли в животе, слезотечение, миоз и повышенное слюноотделение, при отсутствии противопоказаний показано назначение 0.25 мг атропина подкожно. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с бронхиальной астмой. У пациентов с указаниями в анамнезе на развитие острого холинергического синдрома, в т.ч. и в тяжелой форме, перед назначением препарата Иринотекан-Тева рекомендовано профилактическое введение атропина.

Перед каждым циклом терапии препаратом Иринотекан-Тева рекомендуется профилактическое назначение противорвотных препаратов.

Лекарственная форма препарата в качестве вспомогательного вещества содержит сорбитол, поэтому Иринотекан-Тева нельзя применять у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.

Следует избегать одновременного назначения ингибиторов (кетоконазол) или индукторов (рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, зверобой продырявленный) изофермента CYP3A4 из-за изменения фармакокинетики иринотекана.

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

При приготовлении раствора препарата Иринотекан-Тева и обращении с препаратом, так же как и при использовании других противоопухолевых средств, следует соблюдать осторожность. Необходимо пользоваться перчатками, маской и очками.

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

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

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения иринотеканом головокружения и зрительных расстройств, которые развиваются в течение 24 ч после введения иринотекана. Применение иринотекана может провоцировать развитие судорог. При возникновении указанных симптомов, пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и другими механизмами, а также соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности.

При нарушениях функции почек

Противопоказано применять данный препарат при нарушениях функции почек.

При нарушениях функции печени

С осторожностью использовать препарат при нарушениях функции печени.

Пациенты с нарушением функции печени:

Монотерапия

— если концентрация билирубина не превышает в 1.5 раза ВГН, то коррекция дозы не требуется, следует тщательно контролировать гематологические показатели пациента в связи с повышенным риском развития тяжелой нейтропении;

— если концентрация билирубина превышает ВГН от 1.5 до 3 раз, то рекомендуемая доза препарата Иринотекан-Тева составляет 200 мг/м², следует тщательно контролировать гематологические показатели пациента в связи с повышенным риском развития тяжелой нейтропении;

— если концентрация билирубина превышает ВГН более чем в 3 раза, то лечение иринотеканом проводить не следует.

Комбинированная терапия

Данные по применению иринотекана в режиме комбинированной терапии при нарушении функции печени отсутствуют.

Применение в пожилом возрасте

С осторожностью в пожилом возрасте.

Применение в детском возрасте

Противопоказано в детском возрасте (данные по эффективности и безопасности отсутствуют).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C .

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: <http://drugs.thead.ru/Irinotekan-Teva>