Иринотел



Код АТХ:

- L01XX19

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Иринотекан

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного раствора светло-желтого цвета.

	1 мл
иринотекана гидрохлорида тригидрат	20 мг

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

2 мл - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.
2 мл - флаконы темного стекла (1) на подложке пластиковой - пачки картонные.
2 мл - флаконы темного стекла (1) на подложке пластиковой, покрытые пленкой - пачки картонные.
5 мл - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.
5 мл - флаконы темного стекла (1) на подложке пластиковой - пачки картонные.
5 мл - флаконы темного стекла (1) на подложке пластиковой, покрытые пленкой - пачки картонные.
15 мл - флаконы темного стекла (1) - пачки картонные.
15 мл - флаконы темного стекла (1) на подложке пластиковой - пачки картонные.
15 мл - флаконы темного стекла (1) на подложке пластиковой, покрытые пленкой - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат, полусинтетическое производное камптотецина. Является специфическим ингибитором клеточного фермента топоизомеразы I. В тканях препарат метаболизируется с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит по своей активности иринотекан. Иринотекан и метаболит SN-38 стабилизируют комплекс топоизомеразы I с ДНК, что препятствует ее репликации.

В опытах in vivo было показано, что иринотекан также активен в отношении опухолей, экспрессирующих P-гликопротеин множественной лекарственной резистентности (винкристин- и доксорубицин-резистентные лейкемии P388).

Фармакокинетика

Фармакокинетика иринотекана и SN-38 (его активного метаболита) была изучена при 30-мннутной в/в инфузии препарата в дозе 100-750 мг/м. Фармакокинетический профиль иринотекана не зависит от дозы. Иринотекан метаболизируется в основном под действием печеночного фермента карбоксилэстеразы до метаболита SN-38.

Распределение препарата в плазме двух- или трехфазное. Средний $T_{1/2}$ препарата в плазме в первую фазу трехфазной модели составляет 12 минут, во вторую фазу – 2.5 ч, в последней фазе – 14.2 ч. C_{max} иринотекана и SN-38 достигалась к концу в/в инфузии в рекомендованной дозе 350 мг/м^2 поверхности тела. Выделяется почками в неизмененном виде (в среднем 19.9%) и в виде метаболита SN-38 (0.25%). С желчью выводится около 30% препарата, как в неизмененном виде, так и в виде метаболита SN-38 глюкуронида. Связь с белками плазмы крови для иринотекана составляет приблизительно 65%, для SN-38 - 95%.

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

Показания к применению:

Местно-распространенный или метастатический рак ободочной и прямой кишки:

— в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом у больных, ранее не получавших химиотерапию;

— в монотерапии у больных с прогрессированием болезни после проведения стандартной противоопухолевой терапии.

Относится к болезням:

- Рак

Противопоказания:

— язвенный колит и/или нарушения кишечной проходимости;

— выраженное угнетение костномозгового кроветворения;

— концентрация билирубина в сыворотке крови, превышающая более чем в 3 раза ВГН;

— общее состояние пациентов, оцениваемое по шкале ВОЗ >2;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский возраст (данные по безопасности и эффективности у детей отсутствуют);

— повышенная чувствительность к иринотекану или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при проведении лучевой терапии (в анамнезе) на область брюшной полости или таза, при лейкоцитозе, пациентам женского пола (повышается риск развития диареи), при почечной недостаточности (данные по безопасности отсутствуют), гиповолемии, склонности к тромбозам и тромбоэмболиям, а также пациентам пожилого возраста.

Способ применения и дозы:

Препарат назначают только **взрослым**.

Препарат Иринотел применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом. При выборе дозы и режима введения следует обращаться к специальной литературе. Препарат Иринотел вводится в виде в/в инфузии продолжительностью не менее 30 мин и не более 90 мин.

В *режиме монотерапии* препарат Иринотел применяется в дозе 125 мг/м^2 поверхности тела еженедельно в течение 4 недель в виде 90-минутной в/в инфузии с перерывом в 2 недели, а также 350 мг/м^2 в виде часовой в/в инфузии

каждые 3 недели.

В *составе комбинированной химиотерапии с фторурацилом и кальция фолинатом* доза препарата Иринотел составляет при еженедельном введении — 125 мг/м^2, при введении путем продолжительной инфузии 1 раз в 2 недели - 180 мг/м^2. Дозы и режим введения фторурацила и кальция фолината подробно описаны в специальной литературе.

Рекомендации по модификации дозы

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

Введение препарата Иринотел 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°С), или инфекционные осложнения, или тяжелая диарея, или другая негематологическая токсичность 3-4 степени, последующие дозы препарата Иринотел и при необходимости фторурацила следует снизить на 15-20%.

При появлении объективных признаков прогрессировать опухолевого заболевания или развитии недопустимых токсических проявлений терапию препаратом Иринотел следует прекратить.

Нарушение функции печени

При концентрации билирубина в сыворотке крови, превышающем ВГН не более, чем в 1.5 раза, в связи с повышенным риском развития выраженной нейтропении следует тщательно контролировать показатели крови у больного. При повышении концентрации билирубина более, чем в 3 раза, лечение препаратом Иринотел следует прекратить.

Нарушение функции почек

Данные по применению отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Какие-либо особенности по применению препарата Иринотел у пожилых людей отсутствуют. Дозу препарата в каждом конкретном случае следует подбирать с осторожностью.

Правила приготовления раствора для инфузии

Раствор препарата Иринотел должен готовиться в асептических условиях. Необходимое количество препарата следует разбавить в 250 мл 5% раствора декстрозы или 0.9% раствора натрия хлорида и перемешать полученный раствор путем вращения контейнера или флакона. Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на прозрачность, наличие механических примесей, осадка или изменение цвета. В случае их обнаружения, препарат должен быть утилизирован.

После разведения препарат сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 24 ч в случае хранения при температуре ниже 25°С и в течение 48 ч в случае хранения при температуре от 2° до 8°С.

С микробиологической точки зрения, препарат должен быть использован сразу же после первого вскрытия. В случае если препарат не был использован сразу же, время хранения обычно составляет не более чем 24 ч при температуре от 2° до 8°С.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: очень часто - нейтропения, лейкопения, анемия. Нейтропения наблюдалась у 78.7% больных при монотерапии (при комбинированной химиотерапии у 82.5%), в т.ч. 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-й день при применении препарата Иринотел в монотерапии и на 7-8 день при применении препарата Иринотел в составе комбинированной химиотерапии. Лихорадка в сочетании с выраженной нейтропенией была отмечена у 6.2% и 3.4% пациентов соответственно. Инфекционные осложнения при монотерапии имели место у 10.3% пациентов, у 5.3% больных они сочетались с выраженной нейтропенией.

При применении препарата Иринотел в монотерапии умеренная анемия развилась у 58.7% пациентов. При применении препарата Иринотел в составе комбинированной химиотерапии анемия наблюдалась у 97.2%.

При применении препарата Иринотел в монотерапии тромбоцитопения (< 100 000 клеток/мкл) наблюдалась у 7.4% (при комбинированной химиотерапии у 32.6%) пациентов. При применении препарата Иринотел в составе комбинированной химиотерапии выраженной тромбоцитопении не наблюдалось. Количество тромбоцитов восстанавливается к 22-ому дню. Наблюдался один случай тромбоцитопении в сочетании с образованием антитромбоцитарных антител.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, анорексия, мукозиты, запоры. Сообщалось о редких случаях развития псевдомембранозного колита, кишечной непроходимости, кровотечений из ЖКТ, перфорации кишечника, повышения активности амилазы или липазы. Диарея, возникающая более чем через 24 ч после применения препарата (отсроченная диарея), является дозолимитирующим токсическим эффектом препарата Иринотел.

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

При применении препарата в монотерапии приблизительно у 10% пациентов, применявших противорвотные средства, имели место выраженные тошнота и рвота. При применении препарата Иринотел 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 наблюдался у 9% больных, получавших препарат Иринотел в монотерапии и в составе комбинированной химиотерапии только у 1.4% больных. Все эти симптомы исчезали после введения атропина.

Со стороны нервной системы: непроизвольные мышечные подергивания или судороги, парестезии, астения.

Со стороны дыхательной системы: одышка, лихорадка, легочные инфильтраты.

Аллергические реакции: редко - кожная сыпь и очень редко развитие анафилактического шока.

Прочие: алопеция, лихорадка, нарушение речи, местные реакции, транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина и креатинина в сыворотке крови. В редких случаях наблюдалось развитие почечной недостаточности, гипотонии или недостаточности кровообращения у пациентов, перенесших эпизоды обезвоживания, связанного с диареей и/или рвотой или у пациентов с сепсисом.

Передозировка:

Основные ожидаемые *симптомы* передозировки - нейтропения и диарея.

Лечение: специфический антидот к иринотекану неизвестен. Проводят симптоматическую терапию. В случае передозировки больного следует госпитализировать и тщательно контролировать функцию жизненно важных органов.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

При совместном применении иринотекана с миелосупрессивными препаратами 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 больных сахарным диабетом или со сниженной толерантностью к глюкозе) и лимфоцитопении.

При совместном применении иринотекана с диуретиками может усугубляться дегидратация, возникающая вследствие диареи и рвоты.

Совместное применение слабительных препаратов на фоне терапии иринотеканом может усугублять частоту или тяжесть диареи.

Совместный прием иринотекана и прохлорперазина повышает вероятность проявления признаков акатизии.

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

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

Иринотекан не следует смешивать с другими препаратами в одном флаконе.

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

Особые указания и меры предосторожности:

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

У больных, получающих препарат Иринотел, 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 Иринотел (у большинства больных в среднем через 5 дней). При появлении первого эпизода жидкого стула необходимо назначение обильного питья, содержащего электролиты, и немедленное проведение противодиарейной терапии, включающей прием лоперамида в высоких дозах (4 мг на первый прием и затем по 2 мг каждые 2 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 суток или выраженные тенезмы), а также, если она сопровождается рвотой или лихорадкой, больной должен быть срочно госпитализирован для проведения комплексного лечения, включающего введение антибиотиков широкого спектра действия. При умеренной или слабовыраженной диарее (менее 6 эпизодов жидкого стула в течение суток и умеренные тенезмы), которая не купируется в течение первых 48 ч, необходимо начать прием антибиотиков широкого спектра действия внутрь, при этом больного рекомендуется госпитализировать. При одновременном возникновении диареи и выраженной нейтропении (количество лейкоцитов менее 500 клеток/мкл крови) в дополнение к противодиарейной терапии с профилактической целью внутрь назначаются антибиотики широкого спектра действия. Лоперамид не следует назначать профилактически, в т.ч. больным, у которых диарея отмечалась во время предыдущих введений препарата Иринотел.

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 развиться состояние, угрожающее жизни больного, особенно, если диарея развилась на фоне нейтропении.

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

При развитии острого холинергического синдрома, признаками развития которого являются появление ранней диареи и совокупности таких симптомов, как потливость, спастические боли в животе, слезотечение, миоз и повышенное слюноотделение, при отсутствии противопоказаний показано назначение 0.25 мг атропина п/к. 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 Иринотел рекомендовано профилактическое введение атропина.

Перед каждым циклом терапии препаратом Иринотел рекомендуется профилактическое назначение противорвотных препаратов.

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

В период лечения препаратом Иринотел не следует принимать препараты на основе зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum), противосудорожные препараты (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), атазанавир и кетоконазол, которые изменяют клиренс иринотекана.

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

При приготовлении раствора препарата Иринотел 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 Иринотел или инфузионного раствора на кожу сразу же промойте ее водой с мылом. При попадании препарата Иринотел 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 вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентов необходимо предупредить о возможности появления во время лечения препаратом Иринотел головокружения и зрительных расстройств, которые развиваются в течение 24 ч после введения препарата Иринотел. Применение препарата Иринотела 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

С осторожностью: почечная недостаточность (данные по безопасности отсутствуют).

При нарушениях функции печени

При концентрации билирубина в сыворотке крови, превышающем верхнюю границу нормы не более, чем в 1.5 раза, в связи с повышенным риском развития выраженной нейтропении следует тщательно контролировать показатели крови у больного. При повышении концентрации билирубина более, чем в 3 раза, лечение препаратом Иринотел следует прекратить.

Применение в пожилом возрасте

С осторожностью: пожилой возраст.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском возрасте (данные по безопасности и эффективности у детей отсутствуют).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Не замораживать.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Irinotel