

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного средства  
**ИРИНОТЕКАН-БЕЛМЕД**

**Торговое название:** Иринотекан-Белмед.

**Международное непатентованное название:** Irinotecan.

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий.

**Описание:** прозрачный, от бесцветного с желтоватым оттенком до светло-желтого или светло-зеленовато-желтого цвета раствор.

**Состав:**

каждый флакон 2 мл содержит: *активное вещество:* иринотекана гидрохлорида тригидрат – 40 мг, *вспомогательные вещества:* сорбитол, молочная кислота, натрия гидроксида 1 М раствор, вода для инъекций;

каждый флакон 5 мл содержит: *активное вещество:* иринотекана гидрохлорида тригидрат – 100 мг, *вспомогательные вещества:* сорбитол, молочная кислота, натрия гидроксида 1 М раствор, вода для инъекций.

**Фармакотерапевтическая группа:** Прочие противоопухолевые препараты.

**Код АТС:** L01XX19.

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Иринотекан-полусинтетическое производное камптотецина. Это противоопухолевое средство, которое действует как специфический ингибитор ДНК-топоизомеразы I. В большинстве тканей метаболизируется карбоксилэстеразой до метаболита SN-38, который является более активным, чем иринотекан, в очищенной топоизомеразе I и более токсичным, чем иринотекан, против нескольких мышиных и человеческих клеточных линий опухолей. Ингибирование ДНК-топоизомеразы I иринотеканом или SN-38 приводит к поражению одной нити ДНК, что препятствует процессу репликации ДНК и отвечает за цитотоксичность. Это цитотоксическое действие является зависимым от времени и специфичным для S-фазы.

*In vitro* иринотекан и SN-38 в значительной степени не распознаются Р-гликопротеином MDR и демонстрируют цитотоксическое действие в отношении клеточных линий, резистентных к доксорубину и винбластину.

Кроме того, иринотекан обладает широкой противоопухолевой активностью *in vivo* в отношении мышиных моделей опухолей (аденокарциномы протока поджелудочной железы PO3, аденокарциномы молочной железы MA16/C, аденокарциномы толстого кишечника C38 и C51) и в отношении ксенотрансплантатов человека (аденокарциномы толстого кишечника Co-4, аденокарциномы молочной железы Mx-1, аденокарциномы желудка ST-15 и SC-16). Иринотекан также активен в отношении опухолей, экспрессирующих Р-гликопротеин MDR (винкристин- и доксорубин-резистентных лейкоемий P388).

Помимо противоопухолевой активности наиболее значимым фармакологическим эффектом иринотекана является ингибирование ацетилхолинэстеразы.

#### Клинические данные

При комбинированной терапии в качестве первой линии лечения метастатического колоректального рака

*При комбинированной терапии с фолиевой кислотой и 5-фторурацилом.*

Проведено исследование III фазы с участием 385 пациентов с метастатическим колоректальным раком, ранее не получавших лечение, с назначением схемы терапии один раз каждые две недели или один раз в неделю. При использовании схемы терапии «каждые 2 недели» на 1-й день вводили иринотекан в дозировке 180 мг/м<sup>2</sup>, после чего следовали инфузии фолиевой кислоты (200 мг/м<sup>2</sup> путем 2-часовой внутривенной инфузии) и 5-фторурацила (400 мг/м<sup>2</sup> путем внутривенного болюсного введения, а затем 600 мг/м<sup>2</sup> путем 22-часовой внутривенной инфузии). На 2-й день фолиевую кислоту и 5-фторурацил вводили в тех же дозах и по той же схеме. При использовании схемы терапии «каждая неделя» вводили иринотекан в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> с последующей инфузией фолиевой кислоты (500 мг/м<sup>2</sup> путем 2-часовой внутривенной инфузии), а затем 5-фторурацила (2300 мг/м<sup>2</sup> путем 24-часовой внутривенной инфузии) в течение 6 недель.

В исследовании комбинированной терапии с двумя описанными выше схемами лечения эффективность иринотекана оценивалась у 198 пациентов, получивших лечение:

	Комбинированные схемы (n= 198)		Схема лечения «каждая неделя» (n = 50)		Схема лечения «каждые 2 недели» (n= 148)	
	иринотекан + 5ФУ/ФК*	5ФУ/ФК	иринотекан + 5ФУ/ФК	5 ФУ/ ФК	иринотекан + 5ФУ/ФК	5ФУ/ФК
Частота ответа (%)	40,8	23,1	51,2	28,6	37,5	21,6
p-значение	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Среднее время до прогрессирования (мес.)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-значение	p < 0,001		не значимое		p = 0,001	
Средняя продолжительность ответа (мес.)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-значение	не значимое		p = 0,043		не значимое	
Средняя продолжительность ответа и стабилизации (мес.)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-значение	p < 0,001		не значимое		p = 0,003	
Среднее время до неэффективности лечения (мес.)	53	3,8	5,4	5,0	5,1	30
p-значение	p = 0,0014		не значимое		p < 0,001	
Медиана выживаемости (мес.)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-значение	p = 0,028		не значимое		p = 0,041	

\* 5ФУ – 5-фторурацил; ФК – фолиевая кислота

При схеме лечения «каждая неделя» частота тяжелой диареи составила 44,4 % у пациентов, получавших иринотекан в комбинации с 5ФУ/ФК, и 25,6 % у пациентов,

получавших только 5ФУ/ФК. Частота тяжелой нейтропении (число нейтрофилов < 500 клеток/мм<sup>3</sup>) составила 5,8 % у пациентов, получавших иринотекан в комбинации с 5ФУ/ФК, и 2,4 % у пациентов, получавших лечение только 5ФУ/ФК.

Кроме того, средний период времени до бесповоротного ухудшения общего состояния пациента был значительно больше в группе комбинированной терапии с иринотеканом, чем в группе лечения 5ФУ/ФК (p=0,046).

В данном исследовании фазы III качество жизни оценивали с использованием опросника. Период времени до бесповоротного ухудшения общего состояния пациента был определенно дольше в группах иринотекана. Изменение общего состояния здоровья / качества жизни было немного лучше в группе комбинированной терапии с иринотеканом, однако отличие не было значимо, что указывает на возможность достижения эффективности при применении комбинированной терапии с иринотеканом без ущерба для качества жизни.

*При комбинированной терапии с бевацизумабом.*

В рандомизированном, двойном слепом, контролируемом клиническом испытании фазы III оценивалось сочетание бевацизумаба с комбинацией иринотекан/5ФУ/ФК в качестве первой линии терапии метастатического рака толстого кишечника или прямой кишки (исследование AVF2107g). Добавление бевацизумаба к комбинации иринотекан/5ФУ/ФК показало статистически значимое увеличение общей выживаемости. Клиническое преимущество, как оценено по общей выживаемости, наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, в том числе в подгруппах по возрасту, полу, состоянию здоровья, местоположению первичной опухоли, числу вовлеченных органов и продолжительности метастатического заболевания. Дополнительные данные приведены в инструкции по применению бевацизумаба.

Результаты эффективности, полученные в испытании AVF2107g, приведены в таблице ниже:

	Группа 1 иринотекан/5- ФУ/ФК+ плацебо	Группа 2 иринотекан/5- ФУ/ФК+ Авастин*
Количество пациентов	411	402
Общая выживаемость:		
Среднее время (мес.)	15,6	20,3
95 % доверительный интервал (ДИ)	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Отношение рисков		0,660
p-значение		0,00004
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Среднее время (мес.)	6,2	10,6
Отношение рисков		0,54
p-значение		<0,0001
Общая частота		
Частота (%)	34,8	44,8
95 % ДИ	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
p-значение		0,0036
Продолжительность ответа		
Среднее время (мес.)	7,1	10,4
25-75 перцентиль (мес.)	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0

\* 5 мг/кг каждые 2 недели

\*\* относительно контрольной группы

*При комбинированной терапии с цетуксимабом.*

Исследование EMR 62 202-013: в данном рандомизированном исследовании у пациентов с метастатическим колоректальным раком, которые ранее не проходили лечение метастатической болезни, проводили сравнительное исследование комбинации цетуксимаба и иринотекана плюс инфузии 5-фторурацила/фолиевой кислоты (всего 599 пациентов) и химиотерапии отдельно (599 пациентов). Доля пациентов с опухолями KRAS дикого типа от проанализированной по статусу KRAS популяции составила 64 %.

Переменная / Статистика	Общая популяция		Популяция с геном KRAS дикого типа	
	цетуксимаб + иринотекан/5ФУ/ ФК (N = 599)	иринотекан/5ФУ/ ФК (N = 599)	цетуксимаб + иринотекан/5ФУ/ ФК (N = 172)	иринотекан/5ФУ/ ФК (N = 176)
Объективная частота ответа (пациенты с полным или частичным ответом)				
% (95 % ДИ)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
p-значение	0,0038		0,0025	
Выживаемость без прогрессирования				
Отношение риска (95 % ДИ)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-значение	0,0479		0,0167	

*При комбинированной терапии с капецитабином.*

Данные из рандомизированного, контролируемого исследования фазы III (CAIRO) подтверждают целесообразность использования капецитабина в начальной дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение 2-х недель каждые 3 недели в комбинации с иринотеканом для терапии первой линии пациентов с метастатическим колоректальным раком. 820 пациентов были рандомизированы для получения последовательной терапии (N=410) или комбинированной терапии (N=410). Последовательная терапия состояла из терапии первой линии капецитабином (1250 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение 14 дней), терапии второй линии иринотеканом (350 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день), и терапии третьей линии - комбинации капецитабина (1000 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение 14 дней) с оксалиплатином (130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день). Комбинированное лечение состояло из терапии первой линии капецитабином (1000 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение 14 дней) в комбинации с иринотеканом (250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день) (XELIRI) и терапии второй линии капецитабином (1000 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение 14 дней) с оксалиплатином (130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день). Все циклы лечения проводили с интервалом 3 недели. При терапии первой линии средняя выживаемость без прогрессирования составила 5,8 месяца (95 % ДИ, 5,1-6,2 месяца) для монотерапии капецитабином и 7,8 месяца (95 % ДИ, 7,0-8,3 месяца) для схемы XELIRI (p = 0,0002).

Данные промежуточного анализа многоцентрового, рандомизированного, контролируемого исследования фазы II (AIO KRK 0604) говорят в поддержку использования капецитабина в начальной дозе 800 мг/м<sup>2</sup> в течение 2-х недель каждые 3 недели в комбинации с иринотеканом и бевацизумабом для терапии первой линии пациентов с метастатическим колоректальным раком. 115 пациентов были

рандомизированы для получения лечения капецитабином в комбинации с иринотеканом (XELIRI) и бевацизумабом: капецитабин (800 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение двух недель с последующим 7-дневным перерывом), иринотекан (200 мг/м<sup>2</sup> путем 30-минутной инфузии в 1-й день каждые 3 недели) и бевацизумаб (7,5 мг/кг путем инфузии продолжительностью от 30 до 90 минут на 1-й день каждые 3 недели); всего 118 пациентов были рандомизированы для получения лечения капецитабином в комбинации с оксалиплатином плюс бевацизумаб: капецитабин (1000 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в течение двух недель с последующим 7-дневным перерывом), оксалиплатин (130 мг/м<sup>2</sup> путем 2-часовой инфузии в 1-й день каждые 3 недели) (XELOX) и бевацизумаб (7,5 мг/кг путем инфузии продолжительностью от 30 до 90 минут в 1-й день каждые 3 недели). Выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев в зависимости от назначенного лечения составила 80% (XELIRI плюс бевацизумаб), по сравнению с 74 % (XELOX плюс бевацизумаб). Общая частота ответа (полный ответ плюс частичный ответ) составила 45 % (XELOX плюс бевацизумаб), по сравнению с 47 % (XELIRI плюс бевацизумаб).

При монотерапии в качестве второй линии лечения метастатического колоректального рака

Клинические исследования фазы II/III проводились с участием более чем 980 пациентов (в каждой из 3-недельных схем терапии) с метастатическим колоректальным раком, у которых схема терапии 5ФУ была неэффективна. Эффективность иринотекана была оценена у 765 пациентов с документально подтвержденным прогрессированием при терапии 5ФУ при включении в исследование.

	Фаза III					
	Иринотекан в сравнении с поддерживающей терапией			Иринотекан в сравнении с 5ФУ		
	Иринотекан n= 183	Поддерживающая терапия n = 90	р-значения	Иринотекан n= 127	5ФУ n= 129	р-значения
Выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев (%)	неприменимо	неприменимо		33,5*	26,7	p = 0,03
Выживаемость через 12 месяцев (%)	36,2*	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p = 0,0351
Медиана выживаемости (мес)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

\* Статистически значимая разница

В исследованиях фазы II, в которых принимали участие по 455 больных в каждой 3-недельной схеме терапии, выживаемость без прогрессирования в течение 6 месяцев составила 30 %; медиана выживаемости составила 9 месяцев. Медиана времени до прогрессирования составила 18 недель.

Кроме того, были проведены несравнительные исследования фазы II с участием 304 пациентов, получавших терапию по схеме «раз в неделю», при которой дозу 125 мг/м<sup>2</sup> вводят внутривенной инфузией продолжительностью 90 минут 4 недели подряд с последующим 2-х недельным перерывом. В этих исследованиях медиана времени до прогрессирования составила 17 недель; медиана выживаемости составила 10 месяцев. Подобный профиль безопасности наблюдался при схеме терапии «раз в неделю» у 193 пациентов при начальной дозе 125 мг/м<sup>2</sup>, по сравнению со схемой терапии «каждые 3 недели». Среднее время наступления первого жидкого стула составило 11 дней.

В сочетании с цетуксимабом после неэффективной цитотоксической терапии с иринотеканом

Эффективность комбинации цетуксимаба с иринотеканом изучали в двух клинических исследованиях. Всего 356 пациентов с EGFR-экспрессирующим (рецептор эпидермального фактора роста) метастатическим колоректальным раком, после неэффективной цитотоксической терапии с иринотеканом, с минимальным индексом 60 по шкале Карновского (у большинства индекс состояния по Карновскому был >80) получили комбинированную терапию.

Исследование EMR 62 202-007: в этом рандомизированном исследовании сравнивали комбинацию цетуксимаба и иринотекана (218 больных) с монотерапией цетуксимабом (111 больных).

Исследование IMCL CP02-9923: в этом открытом исследовании изучали комбинированную терапию у 138 пациентов.

Данные эффективности этих исследований представлены в таблице ниже:

Исследование	Число пациентов	Объективная частота ответа (пациенты с полным ответом или частичным ответом)		Уровень контроля заболеваний (больные с полным ответом, частичный ответ, или стабилизация заболевания в течение, по крайней мере, 6 недель)		Выживаемость без прогрессирования заболевания (мес.)		Общая выживаемость (мес.)	
		n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ
<b>Цетуксимаб + Иринотекан</b>									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCLCP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
<b>Цетуксимаб</b>									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

Эффективность комбинации цетуксимаба с иринотеканом была выше, чем эффективность монотерапии цетуксимабом, по объективной частоте ответа, уровню контроля заболеваний и выживаемости без прогрессирования. В этом рандомизированном исследовании отсутствовало влияние на общую выживаемость (отношение рисков 0,91,  $p = 0,48$ ).

**Фармакокинетические / фармакодинамические данные**

Интенсивность основных токсических эффектов при применении иринотекана (например, лейкоцитопении и диареи) связана с воздействием (AUC) исходного препарата и метаболита SN-38. Значительные корреляции были обнаружены между гематологической токсичностью (уменьшение числа лейкоцитов и нейтрофилов в нижней точке) или интенсивностью диареи и значениями AUC как иринотекана, так и его метаболита SN-38 при монотерапии.

Пациенты со сниженной активностью UGT1A1

Уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза 1A1 (UGT1A4) участвует в метаболической дезактивации SN-38, активного метаболита иринотекана, с преобразованием его в неактивный глюкуронид SN-38 (SN-38G). Ген UGT1A1 является в высокой степени полиморфным. Один определенный вариант гена UGT1A1 включает полиморфизм в промоторной области, известный как вариант UGT1A1\*28. Этот вариант и другие врожденные дефициты экспрессии UGT1A1 (например, синдром Криглера-Найяра и синдром Жильбера) связаны со снижением активности данного фермента. Данные мета-анализа показывают, что люди с синдромом Криглера-Найяра (типы 1 и 2) или субъекты, гомозиготные по аллели UGT1A1\*28 (синдром Жильбера), находятся в группе повышенного риска гематологической токсичности (степени 3 и 4) после введения иринотекана в умеренных или высоких дозах ( $>150$  мг/м<sup>2</sup>). Связь между генотипом UGT1A1 и возникновением диареи, вызванной иринотеканом, не установлена.

Пациентам, гомозиготным по UGT1A1\*28, следует вводить обычно рекомендуемую начальную дозу иринотекана. Тем не менее, необходимо наблюдать этих пациентов на проявление признаков гематологической токсичности. Снижение начальной дозы иринотекана должно быть рассмотрено для пациентов, у которых при предыдущем лечении была выявлена гематологическая токсичность. Точное снижение начальной дозы в данной популяции пациентов не было установлено, и любые последующие изменения дозы должны быть основаны на переносимости пациентом лечения. В настоящее время нет достаточных данных, чтобы сделать вывод о клинической полезности генотипирования по UGT1A1.

#### **Фармакокинетика**

##### *Абсорбция*

По окончании инфузии при использовании рекомендованной дозы 350 мг/м<sup>2</sup> средние пиковые плазменные концентрации иринотекана и SN-38 составляли 7,7 мкг/мл и 56 нг/мл соответственно; средние значения площади под кривой (AUC) составляли 34 мкг\*ч/мл и 451 нг\*ч/мл соответственно. Обычно наблюдается высокая индивидуальная изменчивость фармакокинетических параметров SN-38.

##### *Распределение*

В исследовании фазы I с участием 60 пациентов, получавших лечение по схеме 30-минутной внутривенной инфузии от 100 до 750 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели, объем распределения в равновесном состоянии (V<sub>ss</sub>) составил 157 л/м<sup>2</sup>.

Связывание иринотекана и SN-38 с белками плазмы *in vitro* составило примерно 65 % и 95 % соответственно.

##### *Метаболизм*

Исследования баланса масс и метаболизма с использованием препарата, меченого изотопом <sup>14</sup>C, показали, что более 50 % внутривенно введенной дозы иринотекана выводится в неизменном виде, 33 % – с калом и, главным образом, с желчью, и 22 % – с мочой.

Примерно по 12 % дозы метаболизируется по каждому из двух метаболических путей:

- гидролиз карбоксилэстеразой в активный метаболит SN-38, SN-38 преимущественно элиминируется посредством глюкуронизации, и далее – желчной и почечной экскрецией (менее 0,5 % от дозы иринотекана). Глюкуронид SN-38 затем, вероятно, претерпевает гидролиз в кишечнике;
- цитохром P450 3A-зависимое окисление, которое приводит к размыканию внешнего пиперидинового кольца с образованием APC (производное аминокпентановой кислоты) и NPC (первичное производное амина).

По содержанию в плазме неизмененный иринотекан является основным веществом, за ним следуют APC, SN-38G и SN-38. Только SN-38 обладает значительной цитотоксической активностью.

##### *Выведение*

В исследовании фазы I с участием 60 пациентов, получавших лечение по схеме 30-минутной внутривенной инфузии от 100 до 750 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели, иринотекан показал двухфазный или трехфазный профиль выведения. Среднее значение плазменного клиренса составило 15 л/ч/м<sup>2</sup>. Среднее значение полувыведения из плазмы на первой фазе трехфазной модели составило 12 мин, на второй фазе – 2,5 часа, на терминальной фазе – 14,2 часа. SN-38 показал двухфазный профиль выведения со средним терминальным полувыведением 13,8 часа.

Клиренс иринотекана уменьшается примерно на 40 % у пациентов с билирубинемией, в 1,5-3 раза превышающей верхний предел нормального диапазона. У этих пациентов доза иринотекана 200 мг/м<sup>2</sup> приводит к плазменному воздействию препарата, сопоставимому с наблюдаемым при дозе 350 мг/м<sup>2</sup> у онкологических пациентов с нормальными параметрами функции печени.

#### *Линейность*

Популяционный фармакокинетический анализ иринотекана был выполнен у 148 пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших лечение по различным схемам и в разных дозах в исследованиях фазы II. Фармакокинетические параметры, рассчитанные с использованием трехфазной модели, были схожи с наблюдаемыми в исследованиях фазы I.

Все исследования показали, что воздействие иринотекана и SN-38 увеличивается пропорционально введенной дозе иринотекана; их фармакокинетика не зависит от количества предыдущих циклов и схемы применения.

#### **Показания к применению**

Лечение пациентов с распространенным колоректальным раком:

- в комбинации с 5-фторурацилом и фолиевой кислотой у пациентов, которые не получали предварительной химиотерапии для лечения прогрессирующего заболевания;
- в качестве монотерапии у пациентов, которым схема лечения с применением 5-фторурацила оказалась неэффективной.

В комбинации с цетуксимабом для лечения пациентов с EGFR-экспрессирующим метастатическим колоректальным раком с диким типом гена K.RAS, которые не получали ранее терапию метастатического рака или для которых цитотоксическое лечение с применением иринотекана оказалось неэффективным.

В комбинации с 5-фторурацилом, фолиевой кислотой и бевацизумабом иринотекан применяется в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатической карциномой толстого кишечника или прямой кишки.

В комбинации с капецитабином (в сочетании с бевацизумабом или без него) иринотекан применяется в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

#### **Способ применения и дозы**

Иринотекан-Белмед предназначен только для взрослых пациентов.

Иринотекан-Белмед вводят в периферическую или центральную вену.

#### *Рекомендации по дозированию*

При монотерапии у пациентов, ранее получавших лечение:

350 мг/м<sup>2</sup>, вводят путем внутривенной инфузии продолжительностью 30-90 минут каждые три недели.

При комбинированной терапии у пациентов, которые ранее не получали лечение:

180 мг/м<sup>2</sup>, вводят путем внутривенной инфузии продолжительностью 30-90 минут каждые две недели, с последующим введением фолиевой кислоты и 5-фторурацила.

При необходимости введения цетуксимаба необходимо обратиться к инструкции по применению данного препарата.

Как правило, используется такая же доза иринотекана, которая вводилась во время последних циклов предшествующей схемы терапии, включающей иринотекан.



Иринотекан не следует вводить раньше, чем через 1 час после окончания введения цетуксимаба.

При необходимости введения бевацизумаба необходимо обратиться к инструкции по применению данного препарата.

При необходимости введения капецитабина необходимо обратиться к инструкции по применению данного препарата.

#### ***Корректировка дозы***

Иринотекан-Белмед следует вводить после восстановления нежелательных реакций до степени 0 или 1 по классификации NCI-CTC (общие критерии токсичности Национального института рака), а также после полного прекращения диареи, вызванной лечением.

В начале последующего цикла инфузионной терапии дозу Иринотекана-Белмед и 5-фторурацила по возможности следует снизить в соответствии с наихудшей степенью нежелательных явлений, наблюдаемых во время предыдущего лечения. Лечение должно быть отложено на 1-2 недели для восстановления после нежелательных явлений, связанных с лечением.

При наличии следующих нежелательных явлений, при возможности, необходимо снижение дозы Иринотекана-Белмед и / или 5-фторурацила на 15-20 %:

– гематологическая токсичность: нейтропения 4-й степени, фебрильная нейтропения (нейтропения 3-4-й степени и высокая температура 2-4-й степени), тромбоцитопения и лейкопения (4-й степени);

– негематологическая токсичность (3-4-й степени).

Рекомендации по корректировке дозы цетуксимаба при использовании в комбинации с иринотеканом должны соответствовать инструкции по применению данного лекарственного средства.

В комбинации с капецитабином у пациентов в возрасте 65 лет и старше рекомендуется снижение начальной дозы капецитабина до 800 мг/м<sup>2</sup> два раза в день в соответствии с инструкцией по применению капецитабина. Также необходимо обратиться к рекомендациям по корректировке дозы при использовании в комбинированных схемах терапии, приведенным в инструкции по применению препарата капецитабина.

#### ***Продолжительность лечения***

Лечение Иринотеканом-Белмед следует продолжать до объективного прогрессирования заболевания либо до развития неприемлемой токсичности.

#### ***Особые группы пациентов***

##### **Пациенты с нарушениями функции печени**

При монотерапии: уровень билирубина в крови (превышение верхнего предела нормального диапазона до 3 раз) у пациентов с общим состоянием  $\leq 2$  определяет начальную дозу Иринотекана-Белмед. У пациентов с гипербилирубинемией и увеличением протромбинового времени больше, чем на 50 %, клиренс иринотекана понижен и, следовательно, повышен риск развития гематотоксичности. Таким образом, у данной группы пациентов требуется еженедельно проводить развернутый анализ крови.

– для пациентов, у которых уровень билирубина превышает верхний предел нормального диапазона не более, чем в 1,5 раза, рекомендуемая доза Иринотекана-Белмед составляет 350 мг/м<sup>2</sup>,

– для пациентов, у которых уровень билирубина превышает верхний предел нормального диапазона в 1,5-3 раза, рекомендуемая доза Иринотекана-Белмед составляет 200 мг/м<sup>2</sup>,

– для пациентов, у которых уровень билирубина превышает верхний предел нормального диапазона более чем в 3 раза, Иринотекан-Белмед не рекомендуется к применению.

Отсутствуют данные относительно больных с печеночной недостаточностью, которые получали комбинированную терапию с иринотеканом.

##### **Пациенты с нарушениями функции почек**

Иринотекан-Белмед не рекомендуется для применения у больных с нарушениями функции почек, так как исследования у этой группы пациентов не проводились.

#### Пациенты пожилого возраста

Не проводилось специальных фармакокинетических исследований в группе пожилых пациентов. Тем не менее, следует с осторожностью подбирать дозу в данной популяции, что связано с большей частотой снижения биологических функций у пожилых пациентов. Для данной группы пациентов необходимо интенсивное наблюдение.

#### Приготовление раствора для инфузий

Раствор иринотекана должен готовиться в асептических условиях.

Необходимое количество препарата следует разбавить в 250 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида и перемешать полученный раствор путем вращения контейнера или флакона. Перед введением раствор должен быть визуально осмотрен на прозрачность. В случае обнаружения осадка препарат должен быть утилизирован.

#### Рекомендации по использованию и хранению приготовленного раствора

Иринотекан-Белмед физически и химически стабилен в 0,9 % растворе натрия хлорида для инфузий и 5 % растворе декстрозы для инфузий в течение 12 часов при температуре от 2 °С до 8 °С или в течение 6 часов при комнатной температуре в защищенном от света месте.

С точки зрения микробиологической чистоты инфузионные растворы должны быть приготовлены перед использованием и использованы как можно быстрее после приготовления. В случае, если растворы не используются сразу после приготовления, продолжительность и условия хранения данных растворов являются ответственностью пользователя и не должны превышать указанных выше сроков.

Не следует замораживать препарат и готовый к введению инфузионный раствор ввиду возможного образования осадка.

Медицинский персонал при обращении с лекарственным средством и при его введении обязан принимать необходимые меры предосторожности; меры предосторожности также должны приниматься пациентами.

Приготовление раствора иринотекана, равно как и других противоопухолевых препаратов, и обращение с ним требует осторожности. Необходимо применять средства защиты, такие как очки, маска и перчатки.

При попадании лекарственного средства или раствора для инфузий на кожу, пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой с мылом. При попадании лекарственного средства или раствора для инфузий на слизистые оболочки, пораженный участок следует немедленно тщательно промыть водой.

#### **Побочное действие**

Частота нежелательных явлений представлена по следующей классификации:

- очень часто:  $\geq 10\%$ ;
- часто:  $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ;
- нечасто:  $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ;
- редко:  $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ;
- очень редко:  $< 0,01\%$ ;
- частота неизвестна: невозможно определить на основе имеющихся данных.

Нежелательные эффекты, описанные в данном разделе, относятся к иринотекану. Нет доказательств того, что цетуксимаб оказывает влияние на профиль безопасности иринотекана или наоборот. При использовании в комбинации с цетуксимабом дополнительно сообщается о развитии нежелательных явлений, ожидаемых при применении цетуксимаба (например, угреподобная сыпь – 88 %). Для получения информации о нежелательных реакциях на применение иринотекана в комбинации с цетуксимабом дополнительно обратитесь к инструкции по применению цетуксимаба.

Для получения информации о нежелательных реакциях в комбинации с бевацизумабом обратитесь к инструкции по применению лекарственного средства бевацизумаб.



В число нежелательных лекарственных реакций, сообщаемых у пациентов, получавших капецитабин в комбинации с иринотеканом, помимо наблюдаемых при монотерапии капецитабином или относимых в группу более высокой частоты, по сравнению с монотерапией капецитабином, входят:

*очень часто, нежелательные реакции любой степени тяжести:*

тромбоз/эмболия;

*часто, нежелательные реакции любой степени тяжести:*

реакции гиперчувствительности, ишемия сердца / инфаркт;

*часто, нежелательные реакции 3-й и 4-й степени тяжести:*

фебрильная нейтропения.

Для получения полной информации о нежелательных реакциях на капецитабин обратитесь к инструкции по применению данного лекарственного средства.

В число нежелательных лекарственных реакций 3-й и 4-й степени тяжести, которые наблюдались у пациентов, получавших капецитабин в комбинации с иринотеканом и бевацизумабом, помимо наблюдаемых при монотерапии капецитабином или относимых в группу более высокой частоты, по сравнению с монотерапией капецитабином, входят:

*часто, нежелательные реакции 3-й и 4-й степени тяжести:*

нейтропения, тромбоз/эмболия, гипертензия и ишемия сердца / инфаркт.

Для получения полной информации о нежелательных реакциях на капецитабин и бевацизумаб обратитесь к соответствующим инструкциям по применению лекарственных средств.

Следующие нежелательные реакции, которые считаются возможно или вероятно связанными с введением иринотекана, были зарегистрированы у 765 пациентов при использовании рекомендуемой дозы 350 мг/м<sup>2</sup> при монотерапии и у 145 пациентов, получавших иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом / фолиевой кислотой по схеме применения один раз каждые 2 недели в рекомендованной дозе 180 мг/м<sup>2</sup>.

#### **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта**

##### **Отсроченная диарея**

Диарея (спустя более чем 24 часа после введения) является дозозимитирующей токсичностью иринотекана.

##### **При монотерапии**

Тяжелая диарея наблюдалась у 20 % пациентов, которые следовали рекомендациям по лечению диареи. По анализу доступных для оценки циклов в 14 % циклов наблюдалась тяжелая диарея. Среднее время до наступления первого жидкого стула: 5-й день после инфузии иринотекана.

##### **При комбинированной терапии**

Тяжелая диарея наблюдалась у 13,1 % пациентов, которые следовали рекомендациям по лечению диареи. По анализу доступных для оценки циклов, в 3,9 % циклах наблюдалась тяжелая диарея.

Также сообщались нечастые случаи псевдомембранозного колита, один из которых был подтвержден бактериологически (*Clostridium difficile*).

##### **Тошнота и рвота**

##### **При монотерапии**

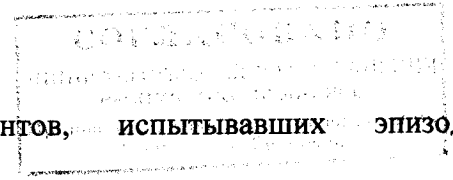
Тошнота и рвота были тяжелыми примерно у 10 % пациентов, получавших противорвотные средства.

##### **При комбинационной терапии**

Наблюдалась меньшая частота случаев тяжелой тошноты и рвоты (2,1 % и 2,8 % больных соответственно).

##### **Обезвоживание**

Сообщалось об эпизодах обезвоживания, обычно связанных с диареей и / или рвотой. Нечасто отмечались случаи почечной недостаточности, гипотензии или



сердечно-сосудистой недостаточности у пациентов, испытывавших эпизоды обезвоживания, связанного с диареей и / или рвотой.

Другие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Отмечались случаи запора в связи с применением иринотекана и / или лоперамида:

- при монотерапии: менее чем у 10 % пациентов;
- при комбинированной терапии: у 3,4 % пациентов.

Отмечались редкие случаи кишечной непроходимости, желудочно-кишечного кровотечения и редкие случаи колита, включая тифлит, ишемический и язвенный колит. Сообщалось о редких случаях перфорации кишечника.

Другие побочные явления включают в себя анорексию, боль в животе и мукозит.

Редкие случаи симптоматического или бессимптомного панкреатита были связаны с лечением иринотеканом.

Нарушения со стороны крови

Нейтропения – ограничивающий дозу токсический эффект. Нейтропения была обратимой и не кумулятивной; среднее время до максимального снижения уровня нейтрофилов составляло 8 дней, как при монотерапии, так и при комбинированной терапии.

При монотерапии

Нейтропения наблюдалась у 78,7 % пациентов и была тяжелой (число нейтрофилов <500 клеток/мм<sup>3</sup>) у 22,6 % больных. По результатам анализа доступных для оценки циклов, в 18 % циклов количество нейтрофилов составляло менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup>, в том числе в 7,6 % – менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>.

Полное восстановление обычно достигалось на 22-й день.

Лихорадка с тяжелой нейтропенией наблюдалась у 6,2 % пациентов и в 1,7 % циклов.

Инфекционные эпизоды имели место примерно у 10,3 % пациентов (2,5 % циклов), были связаны с тяжелой нейтропенией приблизительно у 5,3 % пациентов (1,1 % циклов) и привели к летальному исходу в 2-х случаях.

Анемия наблюдалась приблизительно у 58,7 % пациентов (8 % с гемоглобином <8 г/дл и 0,9 % с гемоглобином <6,5 г/дл).

Тромбоцитопения (<100000 клеток/мм<sup>3</sup>) наблюдалась у 7,4 % пациентов и в 1,8 % циклов: 0,9 % пациентов и 0,2 % циклов с количеством тромбоцитов <50 000 клеток/мм<sup>3</sup>. Почти все пациенты восстановились к 22-ому дню.

При комбинированной терапии

Нейтропения наблюдалась у 82,5 % пациентов и была тяжелой (число нейтрофилов <500 клеток/мм<sup>3</sup>) у 9,8 % пациентов.

По результатам анализа доступных для оценки циклов, в 67,3 % циклов количество нейтрофилов составляло менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup>, в том числе в 2,7 % - менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>.

Полное восстановление обычно достигалось в течение 7-8 дней.

Лихорадка с тяжелой нейтропенией наблюдалась у 3,4 % пациентов и в 0,9 % циклов.

Инфекционные эпизоды имели место примерно у 2 % пациентов (0,5 % циклов), были связаны с тяжелой нейтропенией примерно у 2,1 % пациентов (0,5 % циклов) и привели к летальному исходу в одном случае.

Анемия наблюдалась у 97,2 % пациентов (2,1 % с гемоглобином <8 г/дл).

Тромбоцитопения (<100000 клеток/мм<sup>3</sup>) наблюдалась у 32,6 % пациентов и в 21,8 % циклов. Отсутствовали случаи тяжелой тромбоцитопении (<50000 клеток/мм<sup>3</sup>).

Сообщалось об одном случае периферической тромбоцитопении с антитромбоцитарными антителами в пострегистрационном применении.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Нечастые случаи почечной недостаточности, гипотензии или сердечно-сосудистой недостаточности наблюдались у пациентов, которые перенесли сепсис.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения

Острый холинергический синдром

Тяжелый преходящий острый холинергический синдром наблюдался у 9 % пациентов, получавших монотерапию, и у 1,4 % пациентов, получавших комбинированную терапию. Основные симптомы определялись в виде ранней диареи и следующих симптомов: боль в животе, конъюнктивит, ринит, гипотензия, вазодилатация, потливость, озноб, недомогание, головокружение, нарушения зрения, сужение зрачка, слезотечение и повышенное слюноотделение, происходящие во время или в течение первых 24 часов после введения иринотекана. Эти симптомы исчезают после введения атропина.

Астения была тяжелой менее чем у 10 % пациентов, получавших монотерапию, и у 6,2 % пациентов, получавших комбинированную терапию. Причинно-следственная связь с применением иринотекана не была четко установлена. Высокая температура при отсутствии инфекции и без сопутствующей тяжелой нейтропении наблюдалась у 12 % пациентов, получавших монотерапию, и у 6,2 % пациентов, получавших комбинированную терапию.

Сообщалось о легких реакциях в месте введения, но нечасто.

#### ***Нарушения со стороны сердца***

Сообщалось о редких случаях гипертензии во время или после инфузии.

#### ***Респираторные нарушения***

Интерстициальная болезнь легких с манифестацией легочными инфильтратами является нечастой. Сообщалось о ранних эффектах, таких как одышка.

#### ***Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей***

Алоpecia была очень распространенной и обратимой. Отмечались легкие кожные реакции, однако нечасто.

#### ***Нарушения со стороны иммунной системы***

Нечасто сообщалось о легких аллергических реакциях. Отмечались редкие случаи анафилактических и анафилактоидных реакций.

#### ***Нарушения со стороны мышечно-скелетной системы***

Поступали сообщения о ранних эффектах, таких как мышечные сокращения или судороги и парестезия.

#### ***Отклонения результатов лабораторных исследований***

При монотерапии наблюдалось преходящее, легкое или умеренное повышение сывороточных концентраций трансаминаз, щелочной фосфатазы или билирубина у 9,2 %, 8,1 % и 1,8 % пациентов соответственно, при отсутствии прогрессирующих метастазов в печени.

Преходящее, легкое или умеренное повышение сывороточных концентраций креатинина наблюдалось у 7,3 % пациентов.

При комбинированной терапии преходящее повышение сывороточных уровней (степени 1 и 2) аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы или билирубина наблюдались у 15 %, 11 %, 11 % и 10 % пациентов соответственно, при отсутствии прогрессирующих метастазов в печени. Преходящее повышение степени 3 наблюдалось у 0 %, 0 %, 0 % и 1 % пациентов соответственно. Отсутствовали отклонения 4-й степени.

Повышение уровня амилазы и / или липазы отмечалось очень редко.

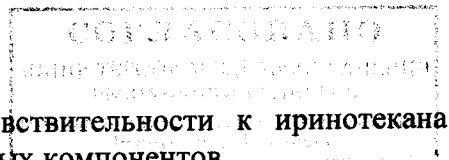
Редкие случаи гипокалиемии и гипонатриемии в основном связаны с диареей и рвотой.

#### ***Нарушения со стороны нервной системы***

Очень редко поступали сообщения пострегистрационного наблюдения о преходящих нарушениях речи, связанных с введением иринотекана.

#### ***Противопоказания***

- Хронические воспалительные заболевания кишечника и / или кишечная непроходимость.
- Повышенная чувствительность к иринотекану гидрохлорида тригидрату или другим компонентам препарата.



- Наличие в анамнезе тяжелых реакций гиперчувствительности к иринотекану гидрохлорида тригидрату или к любому из вспомогательных компонентов.
- Более чем трехкратное превышение верхней границы нормы билирубина.
- Выраженное угнетение костномозгового кроветворения.
- Общее состояние здоровья пациента >2 (по классификации ВОЗ).
- Совместное применение с препаратами зверобоя продырявленного.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст (данные по безопасности и эффективности у детей отсутствуют).

В случае комбинированного применения с цетуксимабом, бевацизумабом или капецитабином дополнительные противопоказания к применению приведены в инструкциях по применению соответствующих лекарственных средств.

#### **Передозировка**

Поступали сообщения о передозировке в дозах, приблизительно в два раза превышающих рекомендуемую терапевтическую дозу, которые могут быть смертельными.

Наиболее значимыми нежелательными реакциями являлись тяжелая нейтропения и тяжелая диарея.

Специфический антидот неизвестен. Лечение симптоматическое. Для предотвращения обезвоживания вследствие диареи и лечения инфекционных осложнений необходимо проведение максимальной поддерживающей терапии.

#### **Особые указания и меры предосторожности**

Иринотекан-Белмед необходимо применять только в специализированных химиотерапевтических отделениях под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Учитывая характер и частоту нежелательных явлений, в следующих случаях Иринотекан-Белмед 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 явлений (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 потребоваться более тщательное последующее наблюдение, или тем, у кого существует высокий риск развития тяжелой нейтропии.

#### **Отсроченная диарея**

Пациенты должны быть осведомлены о риске развития отсроченной диареи, которая может развиваться 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 данного побочного явления 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 появления 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 в течение 12 часов после последнего жидкого стула, без корректировок. 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.

#### *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/ $\text{мм}^3$ ) 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.

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 «Противопоказания».

#### *Тошнота и рвота*

Профилактическое лечение противорвотными средствами рекомендуется перед каждым применением иринотекана. Тошнота и рвота встречаются часто. 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.

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.

### *Пациенты пожилого возраста*

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

### *Хроническое воспалительное заболевание кишечника и / или кишечная непроходимость*

Пациентам не следует назначать иринотекан до разрешения кишечной непроходимости.

### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Исследования в этой группе пациентов не проводились.

### *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.

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).

### *Иммуносупрессивное действие / повышенная восприимчивость к инфекциям*

Применение живых или живых ослабленных вакцин у пациентов с иммунодефицитом вследствие использования химиотерапевтических агентов, включая иринотекан, может привести к серьезным или смертельным инфекциям. Пациентам, получающим иринотекан, следует избегать вакцинации живой вакциной. Рекомендуется вводить убитые или инактивированные вакцины; однако реакция на такую вакцину может быть снижена.

### *Другие указания*

На фоне применения иринотекана отмечается повышение концентрации креатинина в плазме крови, 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.

Пациенты, гомозиготные по 28 аллели гена UGT1A1, должны получать обычную стартовую дозу препарата. Тем не менее, таких пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития гематологической токсичности. Следует рассмотреть возможность применения меньших доз у пациентов, которые раньше испытывали симптомы гематологической токсичности во время предшествующего лечения. Для данной популяции пациентов нет четких рекомендаций по коррекции дозы, и уменьшение дозы препарата следует проводить на основании индивидуальной переносимости лечения.

В период лечения препаратом Иринотекан-Белмед не следует принимать препараты на основе Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) (необходимо отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом), противоэпилептические препараты (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин), атазанавир и кетоконазол



(необходимо отменить как минимум за одну неделю до начала терапии иринотеканом), которые изменяют клиренс иринотекана.

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

Нечасто наблюдались случаи почечной недостаточности, гипотензии или недостаточности кровообращения у пациентов, которые испытали эпизоды обезвоживания, связанного с диареей и / или рвотой или сепсисом.

Необходимо использовать противозачаточные средства во время терапии и в течение трех месяцев после ее прекращения.

Одновременное применение иринотекана с сильным ингибитором (например, кетоконазолом) или индуктором (например, рифампицином, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, зверобоем) CYP3A4 может изменить метаболизм иринотекана.

#### ***Применение при беременности и в период грудного вскармливания***

Адекватных хорошо контролируемых исследований применения иринотекана у беременных не проводилось. Показано, что иринотекан обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием у животных. Таким образом, на основе результатов исследований на животных и механизма действия иринотекана, Иринотекан-Белмед не следует применять во время беременности, если это не является жизненно необходимым.

Женщины детородного возраста и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии и в течение трех месяцев после завершения лечения.

В случае если иринотекан применяется во время беременности или беременность наступила в период терапии иринотеканом, пациентку следует предупредить о возможном вреде для плода.

#### ***Лактация***

У кормящих крыс <sup>14</sup>C-меченный иринотекан был обнаружен в молоке. Неизвестно, проникает ли иринотекан в женское молоко. Однако, из-за возможности развития неблагоприятных реакций у детей, на время применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

#### ***Фертильность***

Нет данных о влиянии иринотекана на фертильность. Имеются данные о нежелательном влиянии иринотекана на фертильность потомства у животных.

#### ***Особые указания по обращению с лекарственным средством***

Следует соблюдать осторожность при приготовлении раствора Иринотекан-Белмед и обращении с лекарственным средством. Необходимо использовать перчатки, маску и защитные очки.

При попадании раствора лекарственного средства Иринотекан-Белмед или инфузионного раствора, содержащего иринотекан, на кожу, участок необходимо немедленно промыть водой с мылом. При попадании лекарственного средства Иринотекан-Белмед или раствора, содержащего иринотекан, на слизистые оболочки, их необходимо немедленно промыть водой.

Все материалы, использованные при приготовлении и введении лекарственного средства Иринотекан-Белмед, должны быть утилизированы в соответствии с процедурой утилизации цитотоксических лекарственных средств.

#### ***Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами***

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

Применение Иринотекан-Белмед 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.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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.

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

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

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

Совместный прием иринотекана и прохлорперазина повышает вероятность проявления признаков акатизии.

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 глюкурононирования и увеличение экскреции с желчью может играть роль в снижении воздействия иринотекана и его метаболитов.

В одном из исследований было продемонстрировано, что сопутствующее применение кетоконазола приводило к уменьшению AUC APC (производное аминокептановой кислоты) на 87 % и увеличению AUC SN-38 на 109 %, по сравнению с монотерапией иринотеканом. Следует соблюдать осторожность в отношении больных, одновременно принимающих препараты, являющиеся ингибиторами (например, кетоконазол) или индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал или фенитоин) метаболизма препаратов цитохромом P450 3A4. Одновременный прием иринотекана с ингибитором / индуктором этого метаболического пути может менять метаболизм иринотекана, чего необходимо избегать. В небольшом фармакокинетическом исследовании (n=5), в котором иринотекан в дозе 350 мг/м<sup>2</sup> вводили 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.

Одновременное введение 5-фторурацила/фолиевой кислоты в комбинированной терапии не изменяет фармакокинетику иринотекана.

Совместное применение атазанавира сульфата, ингибитора CYP3A4 и UGT1A1, имеет потенциал в отношении увеличения системного воздействия SN-38, активного метаболита иринотекана. Необходимо принимать это во внимание при совместном введении данных препаратов.

Взаимодействия, общие для всех цитотоксических препаратов

Использование антикоагулянтов распространено в связи с увеличением риска тромбообразования при опухолевых заболеваниях. Если пациенту показаны антикоагулянты-антагонисты витамина К, 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.

*Противопоказано одновременное применение:*

- Вакцина против желтой лихорадки: риск развития системной реакции на вакцину, в том числе с летальным исходом.

*Одновременное применение не рекомендуется:*

- Живые ослабленные вакцины (кроме вакцины против желтой лихорадки): риск развития системного, возможно со смертельным исходом, заболевания (например, инфекций). Этот риск увеличивается у пациентов, иммунная система которых уже угнетена фоновым заболеванием.

У таких пациентов следует применять инактивированные вакцины (например, против полиомиелита).

- Фенитоин: риск обострения судорог в связи со снижением абсорбции фенитоина в желудочно-кишечном тракте на фоне одновременного применения с противоопухолевыми препаратами или повышенный риск увеличения токсичности на фоне более активного метаболизма в печени, индуцированного фенитоином.

*Следует применять с осторожностью:*

- Циклоспорин, такролимус: значительная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.

Нет доказательств того, что цетуксимаб влияет на профиль безопасности иринотекана или наоборот.

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.

#### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Упаковка**

По 2 мл или 5 мл концентрата во флаконы темного стекла, закупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками алюминиевыми или алломопластиковыми. Один флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 20 флаконов вместе с инструкцией по применению в групповой коробке.

#### **Отпуск из аптек**

По рецепту.

---

**Производитель:**  
РУП "Белмедпрепараты",  
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,  
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,  
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

