УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «18»_____06_____2024 г.
№N075769, N075770, N075772

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Иринотекан медак 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ
2.1 Общее описание
Иринотекана гидрохлорида тригидрат
2.2 Качественный и количественный состав
1 мл концентрата содержит
активное вещество: 20 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата эквивалентного 17.33 мг иринотекана.
Каждый флакон объемом 2 мл содержит 40 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата (40 мг/2 мл).
Каждый флакон объемом 5 мл содержит 100 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата (100 мг/5 мл).
Каждый флакон объемом 15 мл содержит 300 мг иринотекана гидрохлорида тригидрата (300 мг/15 мл).

Вспомогательные вещества с известным действием
Сорбитол (Е 420)
Содержание сорбитола в препарате составляет 45 мг/мл.
Натрий
Содержание натрия в 1 флаконе составляет менее 1 ммоль (23 мг).
Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Концентрат для приготовления раствора для инфузий.
Прозрачный раствор желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ
4.1 Показания к применению
- Местнораспространенный колоректальный рак
  - в режиме монотерапии у пациентов, не ответивших на терапию 5-фторурацилом;
  - в комбинации с 5-фторурацилом и фолиновой кислотой у пациентов, которые ранее не получали химиотерапию.
- Метастатический колоректальный рак
  - в комбинации с цетуксимабом для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком с геном KRAS «дикого» типа, экспрессирующим рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР), которые ранее не получали лечение или при неэффективности терапии, включающей иринотекан (см. раздел 5.1);

- в комбинации с 5-фторурацилом, фолиновой кислотой и бевацизумабом в первой линии терапии метастатического колоректального рака;
- в комбинации с капецитабином и бевацизумабом или без бевацизумаба в первой линии терапии метастатического колоректального рака.

4.2 Режим дозирования и способ применения
Режим дозирования
Только для взрослых пациентов.

Рекомендуемые режимы дозирования:
В монотерапии у пациентов, ранее получавших химиотерапию:
Рекомендуемая доза Иринотекана медак составляет 350 мг/м², вводимая путем внутривенной инфузии в течение от 30 до 90 минут каждые 3 недели (см. раздел 4.4).

В комбинированной терапии у пациентов, ранее не получавших химиотерапию:
Безопасность и эффективность иринотекана в комбинации с 5-фторурацилом и фолиновой кислотой оценивались при применении по следующей схеме (см. раздел 5.1):
Иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом и фолиновой кислотой каждые 2 недели: Рекомендуемая доза Иринотекана медак составляет 180 мг/м² и вводится один раз в 2 недели путем внутривенной инфузии в течение от 30 до 90 минут с последующей инфузией фолиновой кислоты и 5-фторурацила.
Информация о дозах и путях введения цетуксимаба находится в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного препарата. Как правило, в комбинации с цетуксимабом вводится такая же доза иринотекана, как и в предыдущем курсе химиотерапии, содержащем иринотекан. Иринотекан нельзя вводить раньше, чем через 1 час после окончания инфузии цетуксимаба.
Информация о дозах и путях введения бевацизумаба в комбинации с иринотеканом находится в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного препарата.
Информация о дозах и путях введения капецитабина в комбинации с иринотеканом представлена в разделе 5.1 и в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного препарата.

Коррекция дозы
Иринотекан следует вводить после нормализации всех нежелательных явлений до показателя 0 или 1 по шкале NCI-CTC (общие критерии токсичности Национального института рака), а также после полного разрешения диареи, вызванной проводимым лечением.
Перед следующим инфузионным введением, где это возможно, следует уменьшить дозы иринотекана и 5-фторурацила в соответствии с самой тяжелой степенью тяжести нежелательных явлений, наблюдавшихся при предыдущих введениях данных препаратов. Введение необходимо отложить на 1-2 недели для восстановления пациентов после развития нежелательных явлений, связанных с введением данных препаратов.
При развитии нежелательных явлений, перечисленных ниже, необходимо снизить дозы иринотекана и/или 5-фторурацила на 15 – 20 %, где это применимо:
– гематологическая токсичность (нейтропения 4 степени, фебрильная нейтропения [нейтропения 3-4 степени и лихорадка 2-4 степени]), тромбоцитопения и лейкоцитопения (4 степени).
– негематологическая токсичность (3-4 степени).

Коррекция дозы цетуксимаба при применении в комбинации с иринотеканом должна проводиться в соответствии с инструкцией по медицинскому применению цетуксимаба.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше при лечении в комбинации с иринотеканом начальную дозу капецитабина рекомендуется снизить до 800 мг/м² два раза в день в соответствии с инструкцией по медицинскому применению капецитабина. Коррекция дозы капецитабина при применении в комбинации с иринотеканом должна проводиться в соответствии с инструкцией по медицинскому применению капецитабина.

Длительность лечения

Лечение иринотеканом необходимо продолжать до объективного прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушенной функцией печени

В режиме монотерапии:

У пациентов с общим состоянием по ВОЗ ≤ 2 стартовая доза иринотекана определяется по уровню билирубина крови, который не должен превышать верхнюю границу нормы более чем в три раза:

– У пациентов с уровнем билирубина, превышающим верхнюю границу нормы в 1.5 раза, рекомендуемая доза иринотекана составляет 350 мг/м².

– У пациентов с уровнем билирубина, превышающим верхнюю границу нормы в 1.5–3 раза, рекомендуемая доза иринотекана составляет 200 мг/м².

– Введение иринотекана пациентам с уровнем билирубина, превышающим верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, **не рекомендуется** (см. разделы 4.3 и 4.4).

У пациентов с гипербилирубинемией и протромбиновым временем, превышающим 50%, клиренс иринотекана снижен (см. раздел 5.2), поэтому повышается риск гематологической токсичности. Поэтому у таких пациентов необходимо еженедельно проводить мониторинг всех показателей крови.

Данные о применении иринотекана в комбинации с другими препаратами у пациентов с нарушенной функцией печени отсутствуют.

Пациенты с нарушенной функцией почек

Не рекомендуется применять иринотекан пациентам с нарушенной функцией почек по причине отсутствия исследований в данной группе пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Специфические фармакокинетические исследования у пациентов пожилого возраста не проводились. Тем не менее в данной возрастной группе необходимо более тщательно подбирать дозу иринотекана из-за более частого снижения биологических функций организма. Данная возрастная группа также может потребовать более интенсивного наблюдения (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность иринотекана у детей на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

После разведения инфузионный раствор иринотекана вводится в периферическую или центральную вены.

Меры предосторожности, которые необходимо предпринять перед началом работы с лекарственным средством и перед его введением:

При обращении с препаратом Иринотекан медак следует соблюдать осторожность, как и при обращении с другими противоопухолевыми средствами.

Использование очков, маски и перчаток обязательно.

Если концентрат или приготовленный инфузионный раствор Иринотекана медак попал на кожу, её необходимо немедленно и тщательно промыть водой с мылом. Если концентрат или приготовленный инфузионный раствор Иринотекана медак попал на слизистые оболочки, их необходимо немедленно промыть водой.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Как и любые другие инъекционные лекарственные препараты, инфузионный раствор Иринотекана медак необходимо готовить в асептических условиях (см. раздел 6.4).

Если во флаконах препарата или после его разведения наблюдается образование какого-либо осадка, препарат применять нельзя и его следует утилизировать в соответствии со стандартными процедурами для цитотоксических препаратов.

Для приготовления раствора для инфузий требуемое количество концентрата Иринотекана медак необходимо извлечь из флакона с помощью калиброванного шприца и ввести его в контейнер или флакон для инфузий, содержащий 250 мл 0.9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. Затем раствор для инфузий следует тщательно перемешать вручную. Все этапы приготовления раствора для инфузий должны проводиться с соблюдением правил асептики.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Хронические воспалительные заболевания кишечника и/или непроходимость кишечника (см. раздел 4.4)
- Период кормления грудью (см. разделы 4.4 и 4.6)
- Уровень билирубина, превышающий верхнюю границу нормы более чем в 3 раза (см. раздел 4.4)
- Тяжелая недостаточность костного мозга
- Общее состояние, оцениваемое по шкале ВОЗ > 2
- Одновременное применение с препаратами зверобоя продырявленного (см. раздел 4.5)
- Вакцинация живыми ослабленными вакцинами (см. раздел 4.5)

Информация о противопоказаниях к цетуксимабу, бевацизумабу или капецитабину находится в инструкциях по медицинскому применению данных лекарственных препаратов.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение Иринотеканом медак должно проводиться только в специализированных отделениях химиотерапии. Введение препарата осуществляется только под наблюдением врача, имеющего достаточный опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Принимая во внимание характер и частоту развития нежелательных явлений в нижеперечисленных случаях иринотекан назначают только, если ожидаемая польза превышает возможные терапевтические риски:

- у пациентов с факторами риска, особенно, у пациентов с общим состоянием по шкале ВОЗ, равным 2.
- в редких случаях, когда предполагается, что пациенты не смогут следовать рекомендациям по лечению нежелательных явлений (необходимость быстрого начала и длительного лечения диареи в сочетании с потреблением большого количества жидкости при развитии отсроченной диареи). Для таких пациентов рекомендовано строгое наблюдение в условиях стационара.

При применении иринотекана в режиме монотерапии его обычно вводят по схеме один раз в 3 недели. Однако для пациентов, требующих более тщательного наблюдения, либо

для пациентов с высоким риском нейтропении, можно рассмотреть режим еженедельного введения лекарственного препарата (см. раздел 5.1).

Отсроченная диарея

Пациенты должны быть осведомлены о риске отсроченной диареи, которая может развиться через 24 часа и более после введения иринотекана в любой момент времени до следующего введения. При монотерапии после инфузии иринотекана среднее время до появления первых признаков жидкого стула составляет 5 дней. Пациенты должны быстро сообщить врачу о появлении жидкого стула и незамедлительно начать соответствующую терапию.

Пациенты с повышенным риском развития диареи – это пациенты, которые ранее проходили лучевую терапию органов брюшной полости/малого таза, а также лица с гиперлейкоцитозом до начала терапии, и те, у кого общее состояние по шкале ВОЗ ≥ 2, а также женщины. При отсутствии надлежащего лечения, диарея может представлять собой угрозу для жизни, особенно, при наличии у пациента нейтропении.

При первых признаках жидкого стула, пациент должен начать употреблять большое количество растворов, содержащих электролиты, а также должно быть начато незамедлительно лечение диареи. Назначение противодиарейной терапии проводится в отделении, в котором проводилось введение иринотекана. После выписки из больницы пациентам необходимо получить в аптеке назначенные лекарственные препараты, чтобы они смогли начать лечение диареи незамедлительно при ее возникновении. Кроме того, пациентам необходимо уведомить о возникновении диареи своего врача или отделение, в котором им вводили иринотекан.

Рекомендованное в настоящее время лечение диареи состоит из высоких доз лоперамида (4 мг в первый прием, затем 2 мг каждые 2 часа). Данную терапию необходимо продолжать в течение первых 12 часов после последнего жидкого стула, и не следует ее изменять. Ни в коем случае нельзя принимать лоперамид в таких дозах в течение более 48 часов подряд по причине риска развития паралитической кишечной непроходимости, а также в течение менее 12 часов.

При развитии диареи одновременно с тяжелой нейтропенией (число нейтрофилов < 500 клеток/мм³), кроме лечения диареи необходимо с профилактической целью назначить антибиотики широкого спектра действия.

Для лечения диареи дополнительно к антибиотикотерапии в следующих случаях рекомендована госпитализация:

- диарея, сопровождающаяся лихорадкой
- тяжелая диарея (требующая внутривенного введения жидкости)
- диарея, сохраняющаяся в течение более 48 часов после начала терапии высокими дозами лоперамида.

Лоперамид не следует назначать с профилактической целью, даже пациентам с отсроченной диареей в предыдущих курсах терапии.

Пациентам с тяжелой диареей рекомендовано снижение дозы иринотекана в последующих курсах терапии (см. раздел 4.2).

Гематологические нарушения

В клинических исследованиях частота нейтропении 3 и 4 степени по NCI CTC была значительно выше у пациентов, которые ранее получали лучевую терапию органов тазово-брюшной полости, по сравнению с пациентами, которые не получали такое лечение. Пациенты с исходным уровнем общего билирубина в сыворотке крови 1.0 мг/дл и более также имели значительно большую вероятность развития нейтропении 3 или 4 степени в первом курсе терапии, чем пациенты с уровнем билирубина менее 1.0 мг/дл.

Во время терапии иринотеканом рекомендован еженедельный общий анализ крови. Пациенты должны знать о риске нейтропении и значении лихорадки. Пациенты с фебрильной нейтропенией (температура > 38 °C и уровень нейтрофилов ≤ 1000/мм³)

должны быть в срочном порядке госпитализированы в стационар для внутривенного введения антибиотиков широкого спектра действия.
Пациентам с тяжелыми гематологическими нарушениями рекомендовано снижение дозы иринотекана при последующем введении препарата (см. раздел 4.2).
Отмечен повышенный риск развития инфекций и гематологической токсичности у пациентов с тяжелой диареей. Необходимо провести общий анализ крови у пациентов с тяжелой диареей.

Пациенты со сниженной активностью гена уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1)
Пациенты с замедленным UGT1A1-опосредованным метаболизмом, такие как пациенты с синдромом Жильбера (например, гомозиготные по аллелю UGT1A1*28 или *6), находятся в группе повышенного риска развития тяжелой нейтропении и диареи вследствии лечения иринотеканом.
Этот риск возрастает с увеличением дозы иринотекана. Хотя необходимое снижение начальной дозы иринотекана точно не установлено, следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы иринотекана у пациентов с замедленным UGT1A1-опосредованным метаболизмом, особенно у пациентов, которым вводят дозу выше 180 мг/м^2, или у ослабленных пациентов. Следует учесть действующие клинические рекомендации по дозированию препарата для данной группы пациентов. Последующие дозы препарата могут быть увеличены в зависимости от индивидуальной переносимости лечения пациентом.
Можно использовать UGT1A1-генотипирование для выявления пациентов с повышенным риском тяжелой нейтропении и диареи, однако клиническая значимость генотипирования перед началом введения иринотекана неясна, поскольку полиморфизм гена UGT1A1 не объясняет всю токсичность, наблюдаемую при терапии иринотеканом.

Пациенты с нарушенной функцией печени
Перед началом лечения и перед началом каждого курса химиотерапии Иринотеканом медак необходимо проводить анализы биохимических показателей функции печени.
У пациентов с уровнем билирубина, превышающим верхнюю границу нормы в 1.5 - 3 раза, необходимо еженедельно контролировать показатели крови, так как снижение клиренса иринотекана может повышать риск гематологической токсичности в данной группе пациентов (см. раздел 5.2). Рекомендации по назначению иринотекана пациентам с уровнем билирубина, превышающим верхнюю границу нормы в 3, представлены в разделе 4.3.

Тошнота и рвота
Перед введением Иринотекана медак рекомендовано профилактическое назначение противорвотных средств. Имеются сообщения о частых случаях тошноты и рвоты. Пациенты с рвотой, в сочетании с отсроченной диареей, должны быть как можно скорее госпитализированы для последующего лечения.

Острый холинергический синдром
При возникновении острого холинергического синдрома (ранняя диарея и другие симптомы, такие как потливость, спазмы в брюшной полости, миоз и повышенное слюноотделение) при отсутствии клинических противопоказаний необходимо введение атропина сульфата (0.25 мг подкожно) (см. раздел 4.8).
Подобные симптомы могут наблюдаться вовремя или вскоре после окончания инфузии иринотекана и предположительно связаны с антихолинэстеразной активностью препарата, и могут чаще возникать при введении более высоких доз иринотекана.

Необходимо соблюдать осторожность при применении иринотекана у пациентов с бронхиальной астмой. У пациентов с острым и тяжелым холинергическим синдромом рекомендовано профилактическое введение атропина сульфата перед последующим введением иринотекана.

Нарушения со стороны дыхательной системы
Интерстициальные заболевания легких, представленные в форме легочных инфильтратов, при терапии иринотеканом встречаются нечасто. Интерстициальные заболевания легких могут закончиться летальным исходом. Факторы риска, которые могут быть связаны с развитием интерстициальных заболеваний легких, включают применение лекарственных средств, оказывающих токсическое воздействие на легкие, лучевую терапию и колониестимулирующие факторы. До и во время терапии Иринотеканом медак необходимо тщательное наблюдение за пациентами с факторами риска на наличие симптомов со стороны дыхательной системы.

Экстравазация
Несмотря на то, что иринотекан не является везикантом, необходимо соблюдать осторожность во избежание попадания препарата во внесосудистое пространство, также следует осматривать место введения на предмет признаков воспаления. При возникновении экстравазации, рекомендовано промыть сосуд солевым раствором и приложить лед на поврежденный участок.

Пациенты пожилого возраста
По причине более высокой частоты снижения биологических функций организма, особенно, функции печени, у пациентов пожилого возраста, необходимо соблюдать осторожность при выборе режима дозирования Иринотекана медак в данной группе пациентов (см. раздел 4.2).

Пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и/или непроходимостью кишечника
Иринотекан медак не должен назначаться пациентам до устранения непроходимости кишечника (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушенной функцией почек
Наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке или азота мочевины крови во время терапии иринотеканом. Отмечены случаи развития острой почечной недостаточности. Данные проявления обычно связывают с инфекционными осложнениями или обезвоживанием, возникшим в результате тошноты, рвоты или диареи. Сообщалось также о редких случаях нарушения функции почек из-за синдрома лизиса опухоли.

Лучевая терапия
Пациенты, которые ранее получали лучевую терапию органов малого таза или брюшной полости, подвержены повышенному риску миелосупрессии после введения иринотекана. Врачи должны проявлять особую осторожность при лечении пациентов, ранее прошедших обширное облучение (например, облучение более 25% костного мозга и менее чем за 6 недель до начала терапии иринотеканом). Для данной группы пациентов может потребоваться коррекция дозы препарата (см. раздел 4.2).

Нарушения со стороны сердца
После терапии иринотеканом были отмечены случаи ишемии миокарда, главным образом, у пациентов с фоновыми заболеваниями сердца, другими известными факторами риска

развития заболеваний сердца или предыдущей цитотоксической химиотерапией (см. раздел 4.8). Следовательно, необходим тщательный контроль пациентов с известными факторами риска, а также следует предпринять действия для минимизации всех контролируемых факторов риска (например, курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия).

Нарушения со стороны сосудов
Введение иринотекана редко связывают с тромбоэмболическими осложнениями (тромбоэмболия легочной артерии, венозный тромбоз и артериальная тромбоэмболия) у пациентов с множественными факторами риска в дополнение к имеющемуся новообразованию.

Прочие
Одновременное введение иринотекана с мощными ингибиторами (например, кетоконазол) или индукторами (например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, апалутамид) цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) может изменять метаболизм иринотекана, и его следует избегать (см. раздел 4.5).
У пациентов с эпизодами обезвоживания, связанными с диареей и/или рвотой, или сепсисом, были отмечены нечастые случаи почечной недостаточности, артериальной гипотензии или недостаточности кровообращения.

Контрацепция у женщин детородного возраста/мужчин
Женщинам детородного возраста рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после завершения лечения из-за потенциального генотоксического действия иринотекана.
Мужчинам, чьи партнерши способны к деторождению, необходимо применять надежные методы контрацепции во время лечения иринотеканом и, как минимум, в течение 3 месяцев после завершения терапии из-за потенциального генотоксического действия иринотекана (см. раздел 4.6).

Кормление грудью
Из-за возможности развития нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, необходимо прекратить грудное вскармливание во время терапии иринотеканом (см. разделы 4.3 и 4.6).

Вспомогательные вещества
Данный лекарственный препарат содержит сорбитол (см. раздел 2). Сорбитол является источником фруктозы. Данный препарат не следует назначать пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы без крайней необходимости.
Младенцы и дети до 2 лет могут иметь недиагностированную раннюю наследственную непереносимость фруктозы. Препараты (содержащие сорбитол/фруктозу), вводимые внутривенно, могут быть опасными для жизни и должны быть противопоказаны для данной возрастной группы, за исключением случаев крайней клинической необходимости при отсутствии альтернативной терапии. Перед введением лекарственного препарата у каждого пациента должен быть составлен подробный анамнез в отношении проявлений наследственной непереносимости фруктозы.
Данный препарат содержит натрий в количестве менее 1 ммоль (23 мг) в разовой дозе, т.е. считается препаратом, практически не содержащим натрий.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия
Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3):

Зверобой продырявленный: снижение в плазме крови концентрации активного метаболита иринотекана SN-38. В небольшом фармакокинетическом исследовании (n = 5) при одновременном применении иринотекана в дозе 350 мг/м² и зверобоя продырявленного *(Hypericum perforatum)* в дозе 900 мг наблюдалось снижение концентрации активного метаболита иринотекана SN-38 в плазме крови на 42%. Таким образом, не следует применять одновременно с иринотеканом препараты, содержащие зверобой продырявленный.
Живые ослабленные вакцины (например, вакцина против желтой лихорадки): риск генерализованной реакции на вакцины, возможно со смертельным исходом.
Вакцинация живыми ослабленными вакцинами противопоказана во время лечения иринотеканом и в течение 6 месяцев после завершения химиотерапии. Возможна вакцинация убитыми или инактивированными вакцинами; однако ответ на такие вакцины может быть снижен.

Одновременное применение не рекомендовано (см. раздел 4.4):
Одновременное применение иринотекана с индуктором цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) может повлиять на метаболизм иринотекана и его следует избегать (см. раздел 4.4).
Лекарственные препараты, значительно индуцирующие CYP3A4 и/или UGT1A1 (например, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин или апалутамид): Риск снижения присутствия иринотекана и его метаболитов глюкуронида SN-38 и SN-38 и снижения его фармакодинамических эффектов. Несколько исследований показали, что одновременный прием CYP3A-индуцирующих противосудорожных лекарственных средств (например, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина, апалутамида) приводит к снижению присутствия иринотекана и его метаболитов глюкуронида SN-38 и SN-38 и снижению фармакодинамических эффектов. Эффекты данных противосудорожных лекарственных препаратов проявлялись в снижении AUC глюкуронида SN-38 и SN-38 на 50% и более. Помимо индукции ферментов цитохрома P450 3A4, усиленная глюкуронизация и усиленная экскреция с желчью могут играть роль в снижении воздействия иринотекана и его метаболитов на опухоль. Одновременное применение с фенитоином: риск обострения судорог в результате снижения всасывания фенитоина в желудочно-кишечном тракте под воздействием цитотоксических препаратов.
Сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы протеаз, кларитромицин, эритромицин, телитромицин): исследование показало, что одновременное применение кетоконазола и иринотекана приводило к уменьшению концентрации AUC основного окислительного метаболита иринотекана APC на 87% и к увеличению AUC другого метаболита SN-38 на 109% в сравнении с терапией иринотеканом без кетоконазола.
Ингибиторы UGT1A1 (например, атазанавир, кетоконозол, регорафениб): риск повышения системного присутствия активного метаболита иринотекана SN-38. Врачи должны принимать это во внимание при совместном введении этих препаратов.
Другие ингиюиторы CYP3A4 (например, кризотиниб, иделалисиб): риск повышения токсичности иринотекана в связи со снижением метаболизма иринотекана кризотинибом или иделализибом.

Следует применять с осторожностью:
Антагонисты витамина К: повышение риска развития кровотечений и тромботических осложнений при злокачественных новообразованиях. Если пациенту показаны антикоагулянты-антагонисты витамина К, требуется более частый контроль международного нормализированного отношения (МНО).

Одновременное применение, которое необходимо принимать во внимание:

Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус): чрезмерная иммуносупрессия с риском лимфопролиферации.
Нервно-мышечные блокаторы: нельзя исключить взаимодействие между иринотеканом и нервно-мышечными блокаторами. Так как иринотекан обладает антихолинэстеразной активностью, эффекты блокады нервно-мышечной передачи суксаметония могут быть продлены, а также может наблюдаться антагонистическое взаимодействие в отношении нейромышечной блокады недеполяризующих лекарственных препаратов.
Прочие комбинации
5-фторурацил/фолиновая кислота: одновременное применение 5-фторурацила/фолиновой кислоты в комбинированном режиме не влияет на фармакокинетику иринотекана.
Бевацизумаб: на основании результатов исследования, посвященного изучению взаимодействия между лекарственными препаратами, было показано отсутствие значимого влияния бевацизумаба на фармакокинетику иринотекана и его активного метаболита SN-38. Однако это не исключает возможности повышения токсичности терапии по причине фармакологических свойств препаратов.
Цетуксимаб: отсутствуют доказательства влияния цетуксимаба на профиль безопасности иринотекана и наоборот.
Противоопухолевые средства (включая флуцитозин в качестве пролекарства 5-фторурацила): побочные реакции иринотекана, такие как миелосупрессия, могут усугубляться другими противоопухолевыми средствами, имеющими аналогичный профиль побочных реакций.

4.6 Фертильность, беременность и лактация
Контрацепция
Женщинам детородного возраста рекомендуется использовать высокоэффективные методы контрацепции во время терапии и в течение 6 месяцев после завершения лечения, из-за потенциального генотоксического действия иринотекана (см. раздел 4.4).
Мужчинам, чьи партнерши способны к деторождению, необходимо применять надежные методы контрацепции во время лечения иринотеканом и, как минимум, в течение 3 месяцев после завершения терапии из-за потенциального генотоксического действия иринотекана (см. раздел 4.4).
Беременность
Имеются ограниченные данные о применении иринотекана у беременных женщин.
Исследования на животных показали, что иринотекан обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием (см. раздел 5.3). Таким образом, на основании результатов, полученных в исследованиях на животных, и механизма действия иринотекана, Иринотекан медак не следует применять во время беременности, за исключением случаев явной клинической необходимости. Женщинам детородного возраста не следует начинать лечение Иринотеканом медак до тех пор, пока не будет исключена беременность. Следует избегать беременности, если один из партнеров получает лечение Иринотеканом медак.
Период лактации
Имеются ограниченные данные, которые позволяют предполагать, что иринотекан и его метаболиты выделяются с грудным молоком. Поэтому из-за возможности развития нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, Иринотекан медак противопоказан в период грудного вскармливания (см. разделы 4.3 и 4.4).
Фертильность
Отсутствуют данные о влиянии иринотекана на фертильность у человека. Тогда как нежелательные эффекты иринотекана на фертильность у животных были подтверждены документально (см. раздел 5.3). Перед началом применения Иринотекана медак необходимо проконсультировать пациентов по вопросам возможности консервации половых клеток.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Иринотекан оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует проинформировать о возможном развитии головокружения или нарушении зрения, которые могут возникнуть в течение 24 часов после введения иринотекана. Поэтому из-за вероятности развития данных симптомов пациентам после введения Иринотекана медак не рекомендуется управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

По данным клинических исследований

Данные о нежелательных реакциях терапии иринотеканом, полученные при проведении клинических исследований метастатического колоректального рака, представлены ниже. Ожидается, что нежелательные реакции иринотекана при применении по другим показаниям будут аналогичны нежелательным реакциям при колоректальном раке.

Наиболее частыми (≥ 1/10) дозоограничивающими побочными реакциями иринотекана являются отсроченная диарея (возникающая более чем через 24 часа после введения препарата) и гематологические нарушения, включающие нейтропению, анемию и тромбоцитопению.

Нейтропения является дозоограничивающим проявлением токсичности. Нейтропения была обратимой и некумулятивной; медиана достижения надира составляла 8 дней как при монотерапии, так и при комбинированной терапии.

Очень часто наблюдался транзиторный острый холинергический синдром, имевший тяжелое течение. Основными симптомами были ранняя диарея, боль в животе, потоотделение, миоз и повышенное слюноотделение, возникающие во время или в течение первых 24 часов после введения иринотекана. Эти симптомы купируются введением атропина (см. раздел 4.4).

Монотерапия

Нижеперечисленные побочные реакции, которые считаются возможными или вероятно связанными с иринотеканом, были зарегистрированы у 765 пациентов при введении в дозе 350 мг/м² в режиме монотерапии. В каждой частотной группе побочные реакции представлены в порядке убывания тяжести. Частота встречаемости представлена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 - < 1/10), нечасто (≥ 1/1,000 - < 1/100), редко (≥ 1/10,000 - < 1/1,000) и очень редко (< 1/10,000).

Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении иринотекана в монотерапии (350 мг/м^2 каждые 3 недели)		
Системно-органный класс по MedDRA	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения
	Очень часто	Анемия
	Часто	Тромбоцитопения
	Часто	Фебрильная нейтропения
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной	Очень часто	Холинергический синдром

системы		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея
	Очень часто	Рвота
	Очень часто	Тошнота
	Очень часто	Боль в животе
	Часто	Запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алопеция (обратимая)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Воспаление слизистых оболочек
	Очень часто	Лихорадка
	Очень часто	Астения
Лабораторные показатели	Часто	Повышение креатинина крови
	Часто	Повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ)
	Часто	Повышение билирубина крови
	Часто	Повышение щелочной фосфатазы крови

Описание отдельных нежелательных реакций при монотерапии:

Тяжелая диарея наблюдалась у 20% пациентов, соблюдавших рекомендации по лечению диареи. Из оцениваемых курсов терапии тяжелая диарея была отмечена в 14% случаев. Среднее время до появления первого жидкого стула составило 5 дней после введения иринотекана.

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

Запор наблюдался менее чем у 10% пациентов.

Нейтропения наблюдалась у 78.7% пациентов и была тяжелой (количество нейтрофилов <500 клеток/мм³) у 22.6% пациентов. В 18% оцениваемых курсов число нейтрофилов составило <1000 клеток/мм³, включая 7.6% с уровнем нейтрофилов <500 клеток/мм³.

Полная нормализация показателей крови обычно достигалась к 22-му дню.

Фебрильная нейтропения отмечена у 6.2% пациентов в 1.7% курсов.

Эпизоды **инфекции** были отмечены примерно у 10.3% пациентов (2.5% курсов) и были связаны с тяжелой нейтропенией примерно у 5.3% пациентов (1.1% курсов), которые привели к летальному исходу в двух случаях.

Анемия была зарегистрирована примерно у 58.7% пациентов (8% пациентов с гемоглобином <8 г/дл и 0.9% пациентов с гемоглобином <6.5 г/дл).

Тромбоцитопения (<100 000 клеток/мм^3) наблюдалась у 7.4% пациентов в 1.8% курсов с количеством тромбоцитов ≤ 50 000 клеток/мм^3 у 0.9% пациентов в 0.2% курсов.

Нормализация показателей крови достигалась к 22-му дню практически у всех пациентов.

Острый холинергический синдром. Транзиторный острый холинергический синдром наблюдался у 9% пациентов, получавших препарат в виде монотерапии, и имел тяжелое течение.

Астения была тяжелой менее чем у 10% пациентов, получающих препарат в виде монотерапии. Причинно-следственная связь с иринотеканом не установлена.

Лихорадка при отсутствии инфекции и сопутствующей тяжелой нейтропении наблюдалась у 12% пациентов, получавших препарат в виде монотерапии.
Лабораторные данные. У пациентов без прогрессирующих метастазов в печени при терапии иринотеканом в режиме монотерапии наблюдалось кратковременное от легкого до умеренного повышение уровней сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы или билирубина в сыворотке крови у 9.2%, 8.1% и 1.8% пациентов соответственно.
У 7.3% пациентов были отмечены транзиторные повышения уровней креатинина в сыворотке крови легкой и средней степени тяжести.

Комбинированная терапия
Нежелательные реакции, подробно описанные в данном разделе, относятся к иринотекану. Нет никаких доказательств того, что на профиль безопасности иринотекана влияет цетуксимаб или наоборот. В комбинации с цетуксимабом сообщалось о дополнительных нежелательных реакциях, которые были ожидаемыми при применении цетуксимаба (например, угревая сыпь 88%). Для получения информации о побочных реакциях на иринотекан в сочетании с цетуксимабом также необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата цетуксимаб.
Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов, получавших капецитабин в сочетании с иринотеканом в дополнение к тем, которые наблюдались при монотерапии капецитабином или наблюдались с более высокой частотой по сравнению с монотерапией капецитабином, включают:
- *очень частые побочные реакции всех степеней тяжести:* тромбоз/эмболия;
- *частые побочные реакции всех степеней тяжести:* реакции гиперчувствительности, ишемия/инфаркт миокарда;
- *частые побочные реакции 3 и 4 степени тяжести:* фебрильная нейтропения.

Для получения полной информации о побочных реакциях капецитабина необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата капецитабин.
Побочные реакции 3-й и 4-й степени, зарегистрированные у пациентов, получавших капецитабин в комбинации с иринотеканом и бевацизумабом, в дополнение к тем, которые наблюдались при монотерапии капецитабином или наблюдались с более высокой частотой по сравнению с монотерапией капецитабином, включают:
частые побочные реакции 3-й и 4-й степени: нейтропения, тромбоз/эмболия, артериальная гипертензия и ишемия/инфаркт миокарда. Полная информация о побочных реакциях капецитабина и бевацизумаба представлена в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов капецитабина и бевацизумаба.
Артериальная гипертензия 3 степени была основным значимым риском, связанным с добавлением бевацизумаба к болюсному введению иринотекана/5-фторурацила/фолиновой кислоты. Кроме того, при применении данной схемы терапии несколько повышалась частота случаев диареи и лейкопении 3/4 степени по сравнению с пациентами, получавшими только болюсные введения иринотекана/5-фторурацила/фолиновой кислоты без добавления бевацизумаба. Для получения полной информации о нежелательных реакциях при комбинированной терапии с бевацизумабом необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению данного лекарственного препарата.
Иринотекан был изучен в терапии метастатического колоректального рака в сочетании с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой.
Данные по безопасности в отношении нежелательных реакций, полученные из клинических исследований, демонстрируют связанные или вероятно связанные с иринотеканом очень часто наблюдаемые нежелательные реакции 3 или 4 степени по классификации NCI со стороны крови и лимфатической системы, желудочно-кишечного

тракта, кожи и подкожной ткани согласно системно-органной классамификации по MedDRA.
Следующие нежелательные реакции, которые считаются возможно или вероятно связанными с иринотеканом, были зарегистрированы у 145 пациентов, получавших иринотекан в сочетании с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой каждые 2 недели в рекомендуемой дозе 180 мг/м².

Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении иринотекана в комбинированной терапии (180 мг/м^2 каждые 2 недели)		
Системно-органный класс по MedDRA	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Инфекции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения
	Очень часто	Нейтропения
	Очень часто	Анемия
	Часто	Фебрильная нейтропения
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Снижение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Холинергический синдром
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея
	Очень часто	Рвота
	Очень часто	Тошнота
	Часто	Боль в животе
	Часто	Запор
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Алопеция (обратимая)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Воспаление слизистых оболочек
	Очень часто	Астения
	Часто	Лихорадка
Лабораторные показатели	Очень часто	Повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ)
	Очень часто	Повышение билирубина в крови
	Очень часто	Повышение щелочной фосфатазы в крови

Описание отдельных нежелательных реакций при комбинированной терапии:
Тяжелая диарея наблюдалась у 13.1% пациентов, соблюдавших рекомендации по лечению диареи. Из оцениваемых курсов тяжелая диарея была отмечена в 3.9 % случаев.

Была отмечена более низкая частота развития **тошноты и рвоты** (2.1% и 2.8% пациентов соответственно).
Отмечены случаи запора в связи с применением иринотекана и/или лоперамида у 3.4% пациентов.
Нейтропения наблюдалась у 82.5% пациентов и была тяжелой (количество нейтрофилов <500 клеток/мм³) у 9.8% пациентов. Из оцениваемых курсов терапии в 67.3% случаев число нейтрофилов составляло <1000 клеток/мм³, включая 2.7% случаев с числом нейтрофилов <500 клеток/мм³. Полное восстановление количества нейтрофилов обычно достигалось в течение 7-8 дней.
Фебрильная нейтропения отмечалась у 3.4% пациентов в 0.9% курсов.
Эпизоды **инфекции** были отмечены примерно у 2% пациентов (0.5% курсов) и были связаны с тяжелой нейтропенией примерно у 2.1% пациентов (0.5% курсов), и привели к летальному исходу в одном случае.
Анемия была зарегистрирована у 97.2% пациентов (у 2.1% пациентов с гемоглобином < 8 г/дл).
Тромбоцитопения (<100 000 клеток/мм³) наблюдалась у 32.6% пациентов в 21.8% курсов. Тяжелой тромбоцитопении (<50 000 клеток / мм³) не наблюдалось.
Острый холинергический синдром. Тяжелый транзиторный острый холинергический синдром наблюдался у 1.4% пациентов, получавших препарат в виде комбинированной терапии.
Астения была тяжелой менее чем у 6.2% пациентов, получающих комбинированную терапию. Причинно-следственная связь с иринотеканом не установлена.
Лихорадка в отсутствии инфекции и сопутствующей тяжелой нейтропении наблюдалась у 6.2% пациентов, получавших препарат в виде комбинированной терапии.
Лабораторные данные. При комбинированной терапии транзиторные повышения уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы или билирубина в сыворотке крови 1 или 2 степени наблюдались у 15%, 11%, 11% и 10% пациентов без прогрессирующих метастазов в печени соответственно. Транзиторные повышения 3 степени были отмечены у 0 %, 0 %, 0 % и 1% пациентов соответственно. Не отмечалось случаев транзиторного повышения уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы или билирубина в сыворотке 4 степени.
Очень редко сообщалось о повышении уровня амилазы и/или липазы.
Сообщалось о редких случаях гипокалиемии и гипонатриемии, в основном, связанных с диареей и рвотой.
<u>Другие нежелательные реакции при еженедельном режиме введения иринотекана, зарегистрированные по данным клинических исследований</u>
В клинических исследованиях по иринотекану сообщалось о других нежелательных реакциях, связанных с данным лекарственным препаратом: боль, сепсис, расстройства в области прямой кишки и заднего прохода, кандидозная инфекция желудочно-кишечного тракта, гипомагниемия, сыпь, кожные проявления, нарушения походки, спутанность сознания, головная боль, обморок, приливы, брадикардия, инфекции мочевыводящих путей, боль в груди, повышение гамма-глутамилтрансферазы, экстравазация, синдром лизиса опухоли, сердечно-сосудистые осложнения (стенокардия, остановка сердца, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, нарушение периферических сосудов, сосудистые нарушения), тромбоэмболические осложнения (артериальный тромбоз, инсульт, цереброваскулярные нарушения, тромбоз глубоких вен, периферическая эмболия, тромбоэмболия легочной артерии, тромбофлебит, тромбоз и внезапная смерть) (см. раздел 4.4).

По данным постмаркетиноговых наблюдений
Частота нежелательных реакций в постмаркетинговом периоде неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс по MedDRA	**Нежелательные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	• Псевдомембранозный колит, один из которых был подтвержден бактериологически (*Clostridium difficile*) • Сепсис • Грибковые инфекции* • Вирусные инфекции†
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	• Тромбоцитопения с антитромбоцитарными антителами
Нарушения со стороны иммунной системы	• Гиперчувствительность • Анафилактические реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	• Обезвоживание (вследствие диареи и рвоты) • Гиповолемия
Нарушения со стороны нервной системы	• Расстройство речи, как правило, транзиторного характера, в некоторых случаях было связано с холинергическим синдромом, наблюдаемым во время или вскоре после инфузии иринотекана • Парестезия • Непроизвольные мышечные сокращения
Нарушения со стороны сердца	• Гипертензия (во время или после инфузии) • Сердечно-сосудистая недостаточность ‡
Нарушения со стороны сосудов	• Гипотензия‡
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	• Интерстициальные заболевания легких, проявляющиеся инфильтрацией легких, при терапии иринотеканом встречаются нечасто; сообщалось о ранних проявлениях, таких как одышка (см. раздел 4.4). • Диспноэ (см. раздел 4.4) • Икота
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	• Кишечная непроходимость • Также сообщалось о кишечной непроходимости без предшествующего колита • Мегаколон • Желудочно-кишечные кровотечения

	• Колит; в некоторых случаях колит осложнялся образованием язв, кровотечением, кишечной непроходимостью или инфекцией. • Тифлит • Ишемический колит • Язвенный колит • Симптоматическое или бессимптомное повышение ферментов поджелудочной железы • Перфорация кишечника
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	• Стеатогепатит • Стеатоз печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	• Кожная реакция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	• Судороги
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	• Нарушения работы почек и острая почечная недостаточность, как правило, у инфицированных пациентов и/или у истощенных пациентов вследствие тяжелой желудочно-кишечной токсичности‡ • Почечная недостаточность ‡
Общие расстройства и нарушения в месте введения	• Реакции в месте инфузии
Лабораторные показатели	• Повышение амилазы • Повышение липазы • Гипокалиемия • Гипонатриемия, в основном связанная с диареей и рвотой • Повышение трансаминаз (например, АСТ и АЛТ) развивается очень редко при отсутствии прогрессирующих метастазов в печени.

* - Например, пневмония *Pneumocystis jirovecii*, бронхолегочный аспергиллез, системный кандидоз.
† - Например, опоясывающий герпес, грипп, реактивация гепатита В, цитомегаловирусный колит.
‡ - Нечастые случаи почечной недостаточности, артериальной гипотензии или сердечно-сосудистой недостаточности наблюдались у пациентов, у которых имелись эпизоды обезвоживания, связанные с диареей и/или рвотой, или сепсисом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РГП «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерстве Здравоохранения Республики Казахстан https://www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о случаях передозировки, когда вводились дозы иринотекана, вдвое превышающие рекомендованные терапевтические, которые могли быть летальными. Наиболее значительными нежелательными реакциями являлись тяжелая нейтропения и тяжелая диарея.

Лечение

Антидот для иринотекана не известен. Следует обеспечить максимальную поддерживающую терапию для предотвращения обезвоживания вследствие диареи и для лечения любых инфекционных осложнений.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Алкалоиды растительные и другие препараты природного происхождения. Ингибиторы топоизомеразы 1 (ТОР1). Иринотекан.

Код АТХ: L01CE02

Механизм действия

Экспериментальные данные:

Иринотекан – это полусинтетическое производное камптотецина. Это противоопухолевое средство, которое действует как специфический ингибитор ДНК-топоизомеразы I. Он метаболизируется карбоксилэстеразой в большинстве тканей до метаболита SN-38, который, как было установлено, более активен, чем иринотекан в очищенной топоизомеразе I, и более цитотоксичен, чем иринотекан, в отношении нескольких линий опухолевых клеток мыши и человека. Ингибирование ДНК-топоизомеразы I иринотеканом или метаболитом SN-38 вызывает повреждения одноцепочечной ДНК, которые блокируют репликативную вилку ДНК и ответственны за цитотоксичность. Было установлено, что эта цитотоксическая активность зависит от времени и специфична для S фазы.

In vitro не было обнаружено, что иринотекан и метаболит SN-38 в значительной степени распознаются Р-гликопротеином, обуславливающим множественную лекарственную устойчивость, и проявляют цитотоксическую активность в отношении клеточных линий, устойчивых к доксорубицину и винбластину.

Кроме того, иринотекан обладает широкой противоопухолевой активностью *in vivo* в отношении моделей опухолей у мышей (аденокарцинома протока поджелудочной железы P03, аденокарцинома молочной железы MA16/C, аденокарцинома ободочной кишки C38 и C51) и в отношении ксенотрансплантатов человека (аденокарцинома ободочной кишки Co-4, аденокарцинома молочной железы Mx-1, аденокарциномы желудка SC-15 и SC-16). Иринотекан также активен в отношении опухолей, экспрессирующих Р-гликопротеин, обуславливающий множественную лекарственную устойчивость (лейкозы P388, резистентные к винкристину и доксорубицину).

Фармакодинамические эффекты

Помимо противоопухолевой активности наиболее важным фармакологическим действием иринотекана является подавление ацетилхолинэстеразы.

Клинические данные

В первой линии комбинированной терапии метастатического колоректального рака

Комбинированная терапия с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой

Исследование III фазы включало 385 пациентов с метастатическим колоректальным раком, ранее не получавших лечение. Пациенты получали химиотерапию по схеме каждые 2 недели (см. раздел 4.2), либо по еженедельной схеме. При схеме «каждые 2 недели» в 1-ый день после введения иринотекана в дозе 180 мг/м² следует инфузия фолиновой кислоты (200 мг/м² в виде 2-часовой внутривенной инфузии) и 5-фторурацила в дозе 400 мг/м² в виде внутривенного болюса с последующим введением в дозе 600 мг/м² в течение 22 часовой внутривенной инфузии. На 2-й день вводят фолиновую кислоту и 5-фторурацил в тех же дозах. Введения препаратов повторяются каждые две недели. В недельной схеме за введением иринотекана в дозе 80 мг/м² следует инфузия фолиновой кислоты в дозе 500 мг/м² в виде 2-часовой внутривенной инфузии, а затем 5-фторурацила в дозе 2300 мг/м² в виде 24-часовой внутривенной инфузии. Введения препаратов повторяют каждую неделю в течение более 6 недель.

В исследованиях комбинированной терапии по двум описанным выше схемам эффективность иринотекана оценивалась у 198 пролеченных пациентов.

	Комбинированные режимы (n = 198)		Еженедельный режим (n = 50)		Двухнедельный режим (n = 148)	
	Иринотекан + 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ФК	Иринотекан + 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ФК	Иринотекан + 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ФК
Уровень ответа [%]	40.8*	23.1*	51.2*	28.6*	37.5*	21.6*
p значение	< 0.001		0.045		0.005	
Медиана до прогрессирования [месяцев]	6.7	4.4	7.2	6.5	6.5	3.7
p значение	< 0.001		NS		0.001	
Медиана продолжительности ответа [месяцы]	9.3	8.8	8.9	6.7	9.3	9.5
p значение	NS		0.043		NS	
Медиана продолжительности ответа и стабилизации [месяцев]	8.6	6.2	8.3	6.7	8.5	5.6
p значение	< 0.001		NS		0.003	
Медиана до объективного прогрессирования заболевания [месяцы]	5.3	3.8	5.4	5.0	5.1	3.0
p значение	0.0014		NS		< 0.001	
Медиана выживаемости [месяцы]	16.8	14.0	19.2	14.1	15.6	13.0
p значение	0.028		NS		0.041	

	Комбинированные режимы (n = 198)		Еженедельный режим (n = 50)		Двухнедельный режим (n = 148)	
	Иринотекан + 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ФК	Иринотекан + 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ФК	Иринотекан + 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ФК
*согласно протоколу группы; 5-ФУ = 5-фторурацил; ФК = фолиновая кислота; NS = различия не достоверны						

При еженедельной схеме терапии частота тяжелой диареи составила 44.4% у пациентов, получавших иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой, и 25.6% у пациентов, получавших только фторурацил/фолиновую кислоту. Частота тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов <500 клеток/мм³) составила 5.8% у пациентов, получавших иринотекан в сочетании с 5-фторурацилом/фолиновой кислотой, и 2.4% у пациентов, получавших только 5-фторурацил/фолиновую кислоту.
Кроме того, медиана времени до объективного прогрессирования заболевания была значительно дольше в группе, получавшей фторурацил/фолиновую кислоту в комбинации с иринотеканом, чем в группе, получавшей только фторурацил/фолиновую кислоту (p = 0.046).
В данном исследовании III фазы качество жизни оценивалось с использованием листа-опросника EORTC QLQ C30. Время до ухудшения общего состояния постоянно было более длительным в группах иринотекана. Динамика глобального состояния здоровья/качества жизни была немного лучше в группе комбинированного лечения, хотя и не значимой, показывая, что эффективность терапии комбинацией с иринотеканом может быть достигнута без ущерба для качества жизни.

В комбинации с бевацизумабом
В ходе рандомизированного двойного слепого активно контролируемого клинического исследования фазы III бевацизумаб в комбинации с иринотеканом/5-фторурацилом/фолиновой кислотой применялся в качестве первой линии терапии метастатического колоректального рака (исследование AVF2107g). Добавление бевацизумаба к комбинации иринотекан/5-фторурацил/фолиновая кислота привело к статистически значимому увеличению общей выживаемости. Клиническая польза, оцениваемая по общей выживаемости, наблюдалась во всех ранее определенных подгруппах пациентов, включая те, которые определялись возрастом, полом, функциональным статусом, локализацией первичной опухоли, количеством пораженных органов и продолжительностью метастатического заболевания.
Дополнительная информация по препарату бевацизумаб представлена в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного препарата.

Результаты эффективности в исследовании AVF2107g суммированы в таблице ниже.

	Группа 1 Иринотекан/5-ФУ/ФК/плацебо	Группа 2 Иринотекан/5-ФУ/ФК/ бевацизумаб [a]
Кол-во пациентов	411	402
Общая выживаемость		
Медиана [месяцы]	15.6	20.3
95% доверительный интервал	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Отношение рисков [b]		0.660
p значение		0.00004
Выживаемость без прогрессирования		

	Группа 1 Иринотекан/5-ФУ/ФК/плацебо	Группа 2 Иринотекан/5-ФУ/ФК/ бевацизумаб [a]
Медиана [месяцы]	6.2	10.6
Отношение рисков [b]		0.54
p значение		< 0.0001
Общий уровень ответа		
Показатель [%]	34.8	44.8
95% доверительный интервал	30.2 – 39.6	39.9 – 49.8
p значение		0.0036
Продолжительность ответа		
Медиана [месяцы]	7.1	10.4
25 – 75 Процентиль [месяцы]	4.7 – 11.8	6.7 – 15.0
[a] 5 мг/кг каждые 2 недели; [b] относительно контрольной группы.		

В комбинированной терапии с цетуксимабом

Исследование EMR 62 202-013: в данном рандомизированном исследовании с участием пациентов с метастатическим колоректальным раком, которые ранее не получали лечения метастатического заболевания, сравнивали комбинацию цетуксимаба и иринотекана плюс инфузионное введение 5-фторурацила/фолиновой кислоты (599 пациентов) с той же самой терапией без цетуксимаба (599 пациентов). Доля пациентов с опухолями KRAS дикого типа в группе пациентов, прошедших определение статуса KRAS, составила 64%.

Данные об эффективности, полученные в данном исследовании, представлены в таблице:

Данные/ статистика	Все пациенты		Пациенты с KRAS дикого типа	
	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
Уровень объективных ответов (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	
Время выживаемости без прогрессирования				
Отношение рисков (95% ДИ)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
p значение	0.0479		0.0167	
ДИ = доверительный интервал, FOLFIRI = иринотекан плюс инфузионный 5-ФУ/ ФК				

В комбинированной терапии с капецитабином

Данные рандомизированного контролируемого исследования III фазы (CAIRO) подтверждают применение капецитабина в начальной дозе 1000 мг/м² в течение 2 недель каждые 3 недели в сочетании с иринотеканом в первой линии для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком. 820 пациентов были рандомизированы для получения либо лечения по последовательной схеме (n = 410), либо в комбинированном режиме (n = 410). Последовательное лечение включало первую линию капецитабином (1250 мг/м² дважды в день в течение 14 дней), вторую линию иринотеканом (350 мг/м² в день 1) и третью линию комбинацией капецитабина (1000 мг/м² два раза в день в течение

14 дней) с оксалиплатином (130 мг/м² в день 1). Комбинированный режим состоял из первой линии капецитабином (1000 мг/м² два раза в день в течение 14 дней) в сочетании с иринотеканом (250 мг/м² в первый день) [XELIRI] и второй линии капецитабином (1000 мг/м² два раза в день в течение 14 дней) с оксалиплатином (130 мг/м² в день 1). Все курсы лечения проводились с интервалом в 3 недели. В первой линии терапии медиана выживаемости без прогрессирования в группе с намерением продолжать лечение составила 5.8 месяцев (95% ДИ, 5.1-6.2 месяца) для режима монотерапии капецитабином и 7.8 месяцев (95% ДИ, 7.0-8.3 месяца) для режима XELIRI (p = 0.0002).
Данные промежуточного анализа многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования фазы II (AIO KRK 0604) поддерживают применение капецитабина в начальной дозе 800 мг/м² в течение 2 недель каждые 3 недели в комбинации с иринотеканом и бевацизумабом для первой линии терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком.
115 пациентов были рандомизированы для лечения капецитабином в сочетании с иринотеканом (XELIRI) и бевацизумабом: капецитабин (800 мг/м² два раза в день в течение двух недель с последующим 7-дневным периодом отдыха), иринотекан (200 мг/м² в виде 30-минутной инфузии в день 1 каждые 3 недели) и бевацизумаб (7.5 мг/кг в виде инфузии продолжительностью от 30 до 90 минут в день 1 каждые 3 недели); в общей сложности 118 пациентов были рандомизированы для лечения капецитабином в сочетании с оксалиплатином (XELOX) и бевацизумабом: капецитабин (1000 мг/м² два раза в день в течение двух недель с последующим 7-дневным периодом отдыха), оксалиплатин (130 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в день 1 каждые 3 недели) и бевацизумаб (7.5 мг/кг в виде инфузии продолжительностью от 30 до 90 минут в день 1 каждые 3 недели).
Выживаемость без прогрессирования через 6 месяцев в группе пациентов с намерением продолжать лечение составила 80% в группе XELIRI плюс бевацизумаб по сравнению с 74% в группе XELOX плюс бевацизумаб. Общая частота ответов (полный ответ плюс частичный ответ) составила 45% (XELOX плюс бевацизумаб) по сравнению с 47% (XELIRI плюс бевацизумаб).
В монотерапии для второй линии терапии метастатического колоректального рака
Клинические исследования фазы II/III были проведены с включением более 980 пациентов с метастатическим колоректальным раком, не ответившим на лечение 5-фторурацилом. Иринотекан вводился каждые 3 недели. Эффективность иринотекана оценивалась у 765 пациентов с документально подтвержденным прогрессированием при терапии 5-фторурацилом на момент включения в исследование.

Исследование фазы III	**Иринотекан в сравнении с наилучшей паллиативной терапией (НПТ)**			**Иринотекан в сравнении с 5-фторурацилом (5-ФУ)**		
	Иринотекан	НПТ	p знач.	Иринотекан	5-ФУ	p знач.
Количество пациентов	183	90		127	129	
ВБП через 6 месяцев [%]	нп	нп		33.5	26.7	0.03
Выживаемость через 12 месяцев [%]	36.2	13.8	0.0001	44.8	32.4	0.0351
Медиана выживаемости [месяцы]	9.2	6.5	0.0001	10.8	8.5	0.0351
ВБП = выживаемость без прогрессирования заболевания; нп = не применимо						

В исследованиях II фазы, включивших 455 пациентов, которые получали иринотекан по схеме каждые 3 недели, выживаемость без прогрессирования через 6 месяцев составила

30%, а медиана выживаемости составила 9 месяцев. Медиана до прогрессирования составила 18 недель.
Кроме того, несравнительные исследования II фазы были проведены с включением 304 пациентов, получавших иринотекан по еженедельной схеме в дозе 125 мг/м², вводимой в виде внутривенной инфузии в течение 90 минут в течение 4 недель подряд с последующим 2-недельным отдыхом. В этих исследованиях медиана до прогрессирования составила 17 недель, а медиана выживаемости 10 месяцев.
Аналогичный профиль безопасности наблюдался при еженедельной схеме терапии у 193 пациентов при начальной дозе 125 мг/м² по сравнению со схемой введения иринотекана каждые 3 недели. Медиана начала жидкого стула приходилась на 11-й день.

В комбинации с цетуксимабом после неэффективности цитотоксической терапии, включавшей иринотекан
Эффективность комбинации цетуксимаба с иринотеканом изучалась в двух клинических исследованиях. В общей сложности 356 пациентов с метастатическим колоректальным раком, экспрессирующим рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР), которые не ответили на химиотерапию иринотеканом, и у которых статус Карновского был как минимум 60%, а большинство из которых имели статус Карновского ≥ 80%, получали комбинированное лечение.
Исследование EMR 62 202-007: в данном рандомизированном исследовании сравнивали комбинацию цетуксимаба и иринотекана (218 пациентов) с монотерапией цетуксимабом (111 пациентов).
Исследование IMCL CP02-9923: В данном открытом исследовании, включавшем одну группу, изучалась комбинированная терапия у 138 пациентов.

Данные об эффективности данных исследований приведены в таблице ниже.

Исследование	n	УОО		УКЗ		ВБП (месяцы)		ОВ (месяцы)	
		n [%]	95% ДИ	n [%]	95% ДИ	среднее	95% ДИ	среднее	95% ДИ
Цетуксимаб + иринотекан									
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
IMCL CP02-9923	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
Цетуксимаб									
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
ДИ = доверительный интервал; УКЗ = уровень контроля заболевания (пациенты с полным ответом, частичным ответом или стабильным заболеванием в течение как минимум 6 недель); УОО = уровень объективного ответа (пациенты с полным или частичным ответом); ОВ = общая выживаемость; ВБП = выживаемость без прогрессирования									

Эффективность комбинации цетуксимаба с иринотеканом превосходила эффективность монотерапии цетуксимабом в отношении уровня объективного ответа (УОО), уровня контроля заболевания (УКЗ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). В рандомизированном исследовании не было продемонстрировано никакого влияния на общую выживаемость (отношение рисков 0.91, p = 0.48).

5.2 Фармакокинетические свойства
Абсорбция

В конце инфузии рекомендуемой дозы 350 мг/м² средние максимальные концентрации иринотекана и метаболита SN-38 в плазме крови составили 7.7 мкг/мл и 56 нг/мл соответственно, а средние значения площади под кривой (AUC) составили 34 мкг•ч/мл и 451 нг•ч/мл соответственно. Как правило, для метаболита SN-38 отмечена существенная межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров.

Распределение

В исследовании фазы I с участием 60 пациентов, получавших лечение по схеме 30 минутной внутривенной инфузии иринотекана в дозе от 100 до 750 мг/м^2 каждые три недели, объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составил 157 л/м^2.

In vitro связывание иринотекана и его метаболита SN-38 с белками плазмы крови составило 65% и 95% соответственно.

Биотрансформация

Исследования соотношения массы и метаболизма с применением активного вещества, меченного изотопом ^{14}C, показали, что более 50% внутривенно вводимой дозы иринотекана выводится в неизмененном виде, 33% выводится с калом, главным образом, с желчью, а 22% - с мочой.

Посредством каждого из двух путей метаболизма выводится, как минимум, 12% дозы:

- Гидролиз карбоксилэстеразой в активный метаболит SN-38. SN-38 выводится, главным образом, путем глюкуронидации, а затем путем выведения с желчью и мочой (менее 0.5% дозы иринотекана). Затем глюкуронид SN-38, вероятно, подвергается гидролизу в кишечнике.
- Окисление, зависимое от ферментов цитохрома P450 3A4, приводящее к открытию внешнего кольца пиперидина с образованием метаболита APC (производное аминопентановой кислоты) и метаболита NPC (первичное производное амина).

Концентрация неизмененного иринотекана в плазме крови наибольшая, за ним следуют APC, глюкуронид SN-38 и SN-38. Только SN-38 обладает существенной цитотоксической активностью.

Элиминация

В исследовании I фазы с участием 60 пациентов с режимом дозирования в виде 30-минутной внутривенной инфузии иринотекана в дозе от 100 до 750 мг/м² каждые 3 недели, иринотекан показал двухфазный или трехфазный профиль выведения. Средний клиренс из плазмы крови составил 15 л/ч/м², а объем распределения в равновесном состоянии (Vss) составил 157 л/м². Средний период полувыведения из плазмы крови первой фазы трехфазной модели составил 12 минут, второй фазы – 2.5 часа, а период полувыведения конечной фазы составил 14.2 часов. Был показан двухфазный профиль выведения метаболита SN-38 со средним конечным периодом полувыведения 13.8 часов.

У пациентов с билирубинемией в 1.5 - 3 раза, превышающей верхнюю границу нормы, клиренс иринотекана снижен примерно на 40%. У данных пациентов применение иринотекана в дозе 200 мг/м² приводит к достижению концентрации лекарственного препарата в плазме крови, сопоставимой с таковой при применении препарата в дозе 350 мг/м² у пациентов с нормальными показателями функции печени.

Линейность/нелинейность

В исследованиях II фазы популяционный фармакокинетический анализ иринотекана был проведен у 148 пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших лечение разными схемами и в разных лекарственных дозах. Фармакокинетические параметры, оцененные с помощью трехкомпонентной модели, были аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях I фазы. Все исследования показали, что присутствие иринотекана и SN-38 в организме повышается пропорционально введенной дозе иринотекана; их фармакокинетика не зависит от количества предыдущих курсов и режима применения.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Выраженность основных видов токсичности при лечении иринотеканом (в том числе, нейтропении и диареи) связана с площадью под фармакокинетической кривой (AUC) для исходного лекарственного препарата и метаболита SN-38. Значимые корреляции отмечались между гематологической токсичностью (снижение числа лейкоцитов и, в частности, нейтрофилов до минимального уровня) или интенсивностью диареи и значениями AUC для иринотекана и метаболита SN-38 при монотерапии.

Пациенты со сниженной активностью гена уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1):

Уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза 1A1 (UGT1A1) участвует в метаболической инактивации активного метаболита иринотекана SN-38 до неактивного глюкуронида SN-38 (SN-38G). Ген UGT1A1 является высоко полиморфным, что приводит к индивидуальной вариабельности метаболической активности. Наиболее хорошо охарактеризованными генетическими аллелями UGT1A1 являются UGT1A1*28 и UGT1A1*6. Эти аллели и другие врожденные дефекты экспрессии UGT1A1 (такие как синдром Жильбера и синдром Криглера-Наджара) связаны со сниженной активностью этого фермента.

Пациенты с медленным UGT1A1-опосредованным метаболизмом (например, гомозиготные по аллелю UGT1A1*28 или *6), подвержены повышенному риску тяжелых побочных реакций, таких как нейтропения и диарея, вследствие накопления SN-38 после введения иринотекана. Согласно данным нескольких метаанализов, риск развития тяжелых побочных реакций выше у пациентов, получающих иринотекан в дозах >180 мг/м² (см. раздел 4.4).

Для выявления пациентов с повышенным риском тяжелой нейтропении и диареи можно использовать генотипирование UGT1A1. Гомозиготные по UGT1A1*28 встречаются с частотой 8-20% среди Европейского, Африканского, Ближневосточного и Латиноамериканского населения. Аллель *6 почти отсутствует в этих популяциях. У Восточно-Азиатского населения частота *28/*28 составляет примерно 1-4%, 3-8% для *6/*28 и 2-6% для *6/*6. Среди населения Центральной и Южной Азии частота *28/*28 составляет около 17%, 4% для *6/*28 и 0.2% для *6/*6.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследовании *in vitro* в тесте хромосомных аберраций на клетках яичника китайского хомячка (ЯКХ) и в микроядерном тесте на мышах *in vivo* исследовании было показано, что иринотекан и SN-38 обладают мутагенными свойствами. Тем не менее мутагенный потенциал отсутствовал в тесте Эймса.

У крыс при еженедельном введении иринотекана в максимальной дозе 150 мг/м^2 (которая меньше половины дозы, рекомендованной для человека) в течение 13 недель не было обнаружено опухолей, вызванных проводимым лечением в течение 91 недели после окончания терапии.

Исследования токсичности иринотекана при однократном и многократном введении проводились на мышах, крысах и собаках. Основное токсическое влияние оказывалось на кровеносную и лимфатическую системы. У собак зафиксирована поздняя диарея с атрофией и фокальным некрозом слизистой кишечника. Также у собак отмечалась алопеция. Данные эффекты были дозозависимыми и обратимыми.

Репродуктивная функция

Иринотекан оказывал тератогенное действие на крыс и кроликов в дозах ниже, чем терапевтические дозы для человека. Крысята, рожденные крысами, получавшими иринотекан, имели внешние аномалии, вызывавшие снижение фертильности, чего не наблюдали у морфологически нормальных крысят. У беременных крыс отмечалось снижение веса плаценты, а у их потомков – снижение жизнеспособности плода и учащение аномалий поведения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Кислота молочная
Натрия гидроксид (для корректировки pH до 3.5)
Сорбитол (Е 420)
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением перечисленных в разделе 4.2.

6.3. Срок годности

3 года.
Не применять после истечения срока годности.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в защищенном от света месте.
Не замораживать.
Хранить флакон в картонной упаковке для защиты от света.
Хранить в недоступном для детей месте!

<u>Разведенный лекарственный препарат (раствор для инфузий)</u>
После разведения в 0.9% растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы химическая и физическая стабильность была продемонстрирована до 6 часов при комнатной температуре (приблизительно 25 °C) и окружающем освещении или 48 часов при хранении при более низких температурных режимах (примерно 2 °C - 8 °C).
С микробиологической точки зрения разведенный препарат должен быть использован незамедлительно. Если препарат не использован незамедлительно, медицинские работники несут ответственность за условия и длительность хранения, которое обычно не должно превышать 6 часов при комнатной температуре или 24 часа при хранении при температуре 2 – 8 °C, если только разведение было проведено не в стандартных асептических условиях.

6.5. Форма выпуска и упаковка

По 2 мл (40 мг), 5 мл (100 мг) или 15 мл (300 мг) препарата помещают во флакон из темного стекла, укупоренный бромбутиловой пробкой с инертным фторполимерным покрытием и обжатый алюминиевым колпачком с защитной крышкой
На флаконы наносится защитная термоусадочная пленка из поливинилхлорида.
По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в коробку из картона.
По 2 мл (40 мг), 5 мл (100 мг) или 15 мл (300 мг) препарата помещают во флакон из темного стекла, укупоренный бромбутиловой пробкой с инертным фторполимерным покрытием и обжатый алюминиевым колпачком с защитной крышкой.
По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в коробку из картона

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Флакон препарата предназначен только для однократного применения.
Любой неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек
По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ
Театерштрассе, 6 22880 Ведель, Германия
Телефон: +49 4103 8006-0
Факс: +49 4103 8006-100
Электронная почта: contact@medac.de

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:
ТОО «Wedel pharma», Алматы, 050060, улица Манаша Козыбаева 8, офис 54, телефон: +7 727 3957026, e-mail: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

РК-ЛС-5№019999, РК-ЛС-5№020001, РК-ЛС-5№020000

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 09.07.2013
Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 03.07.2018

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте http://www.ndda.kz