

**Пам'ятка щодо застосування препарату
Іринотекан 10 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів (20 мл – 1000 мл)**

Склад

- 1 мл препарату містить 10,0 мг іринотекану гідрохлориду

Допоміжні речовини:

- Сорбітол (Неосорб ПФ)
- Кислота молочна
- Натрію гідроксид
- Вода для ін'єкцій

Лікарська форма

Концентрат для інфузійних лікарських засобів.

Інформація щодо застосування

(Витяг з Державного формуляру лікарських засобів, затвердженого Наказом міністерства охорони здоров'я України 13.06.2022 р. № 1011).

Фармакотерапевтична група

L01XX19 – Антинеопластичні засоби.

Основна фармакотерапевтична дія

Є напівсинтетичним похідним камптотецину. Протипухлинний лікарський засіб, що виступає специфічним інгібітором ДНК-топоізомерази I. Під дією карбоксил-естерази у більшості тканин іринотекан метаболізується до сполуки SN-38, що є більш активною щодо очищеної топоізомерази I та більш цитотоксичною порівняно з іринотеканом відносно ряду ліній пухлинних клітин людини та мишей. Пригнічення ДНК-топоізомерази I під дією іринотекану чи SN-38 призводить до пошкодження одного ланцюга ДНК, що блокує реплікаційну вилку та призводить до цитотоксичної дії. Було встановлено, що такий цитотоксичний ефект є залежним від часу та є специфічним до S-фази клітинного циклу. Пригнічує активність ацетилхолінестерази.

Показання

Поширений колоректальний рак: у комбінації з 5-фторурацилом та фолінієвою кислотою пацієнтам, які не отримували попередньої хіміотерапії для лікування поширеного захворювання.

Як монотерапія пацієнтам, яким встановлений режим лікування із застосуванням 5-фторурацилу виявився неефективним.

У комбінації з цетуксимабом для лікування метастатичного колоректального раку з диким типом гена KRAS, що експресує рецептори до епідермального фактора росту пацієнтам, які раніше не отримували лікування від метастатичного раку або для яких цитотоксичне лікування із застосуванням іринотекану, виявилось неефективним.

У комбінації з флуороурацилом, фолінієвою кислотою та бевацизумабом як терапія першої лінії пацієнтам із метастатичними карциномами товстої або прямої кишки.

У комбінації з капецитабіном (з додаванням бевацизумабу або без нього) як терапія першої лінії пацієнтам із метастатичним колоректальним раком.

Спосіб застосування та дози

Іринотекан має призначатися виключно фахівцем, компетентним у застосуванні протиракової хіміотерапії!

Увага! Іринотекан 10 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів має бути розведений перед використанням!

Для лікування дорослих.

Спосіб введення – внутрішньовенна інфузія тривалістю від 30 хв. до 90 хв.

Монотерапія (пацієнтам, які раніше отримували лікування) – рекомендована доза – 350 мг/м² поверхні тіла через кожні 3 тижні.

Комбінована терапія (пацієнтам, які раніше не отримували лікування) – у комбінації з флюороурацилом та фолінієвою кислотою через кожні 2 тижні, рекомендована доза – 180 мг/м² поверхні тіла з подальшим введенням фолінієвої кислоти або 5-флюороурацилу.

Зазвичай іринотекан застосовують у таких самих дозах, що і в останніх циклах попередньої схеми з його застосуванням.

Визначена добова доза (DDD): парентерально – не визначено.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні

Найпоширеніші - відстрочена діарея (виникає більше ніж через 24 години після введення препарату) та розлади з боку крові, включаючи нейтропенію, анемію і тромбоцитопенію, фебрильну нейтропенію.

Інфекції, зниження апетиту, транзиторний гострий холінергічний синдром тяжкого ступеня.

Діарея, блювання, нудота, зневоднення, біль у животі, закріп, біль, сепсис, розлади з боку прямої кишки, кандидомікоз шлунково-кишкового тракту. псевдомембранозний коліт парестезії, перфорація кишечника, кишкова непрохідність, шлунково-кишковий крововилив, виразковий коліт, ішемічний коліт; ілеус.

Алопеція (оборотна).

Підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня АЛТ і АСТ, білірубину, лужної фосфатази в крові.

Реакції підвищеної чутливості, анафілактичні реакції.

Артеріальна гіпертензія, гіпотензія.

Фебрильна нейтропенія.

Гіпомагніємія, висип, симптоми з боку шкіри, порушення ходи, сплутаність свідомості, головний біль, синкопе, припливи, брадикардія.

Інфекції сечовивідних шляхів, біль у грудях, підвищення, гаммаглутамілтрансферази, крововиливи, синдром лізису пухлини.

Серцево-судинні захворювання (стенокардія, зупинка серця, інфаркт міокарду, ішемія міокарда, розлади з боку периферичних судин, судинні захворювання) і тромбоемболічні явища (артеріальний тромбоз, ішемічний інсульт, порушення мозкового кровообігу, глибокий тромбофлебіт, емболія судин нижньої кінцівки, легенева емболія, тромбофлебіт, тромбоз і раптовий летальний наслідок).

Скорочення м'язів або судоми, розлади мовлення, задишка, гикавка, запалення слизових оболонок, пропасниця, астенія, шкірні реакції, реакції у місці інфузії.

Порушення функції нирок і гостра ниркова недостатність.

Стеатогепатит, стеатоз печінки, сепсис, грибова/вірусна інфекція, симптоматичне/безсимптомне підвищення рівня ферментів підшлункової залози.

Протипоказання

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату.

Хронічні запальні захворювання кишківника та/або його обструкція.

Період вагітності.

Період годування груддю.
Дитячий вік до 12 років.
Рівень білірубину вище верхньої межі норми більш ніж у 3 рази.
Тяжка недостатність кісткового мозку.
Стан здоров'я за індексом ВООЗ нижче 2.
Супутнє лікування звіробоем.
Застосування живих атенуйованих вакцин.
Тяжка нейтропенія (менше $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Антагоністи вітаміну К – з обережністю, можливість взаємодії антикоагулянтів для внутрішнього застосування і протиракових хіміотерапевтичних препаратів.

Антинеопластичні препарати – міелосупресія (включаючи флуцитозин як проліки 5-фторурацилу).

Атазанавір – підвищує системну експозицію активного метаболіту іринотекану SN-38.

Бевацизумаб – можливе підвищення токсичності, змінити дозу іринотекану.

Блокатори нейром'язової взаємодії – з обережністю, можуть підвищити тривалість нейром'язового блокування суксаметонію та протидіяти нейром'язовому блокуванню недеполяризуючих препаратів.

Вакцина для профілактики жовтої лихоманки (жива атенуйована) – протипоказано!!! Ризик розвитку генералізованої реакції на вакцину із летальним наслідком.

Живі атенуйовані вакцини – протипоказано під час лікування та протягом 6 місяців після закінчення хіміотерапії! Ризик розвитку системних захворювань з можливим летальним наслідком.

Дексаметазон – підвищує імовірність розвитку лімфоцитопенії, можливий розвиток гіперглікемії.

Звіробій – знижує рівень активного метаболіту іринотекану SN-38 у плазмі крові.

Імуносупресивні препарати – призначати з обережністю! Ризик надмірного зниження імунної системи з ризиком розвитку проліферації лімфоцитів.

Індуктори метаболізму ЛЗ через цитохром Р450 3А4 – призначати з обережністю! Зміни інтенсивності метаболізму іринотекану.

Капечитабін – з обережністю! Тромбоз/емболія, реакції підвищеної чутливості, ішемія/інфаркт міокарда, фебрильна нейтропенія, артеріальна гіпертензія.

Карбамазепін – не рекомендовано! може призводити до змін метаболізму іринотекану.

Кетоконазол – не рекомендовано! значно знижує кліренс іринотекану, обумовлюючи підвищення концентрації SN-38.

Недеполяризуючі препарати – антагоністична взаємодія щодо нервово-м'язової передачі.

Проносні препарати – погіршення переносимості препарату або збільшення ступеню тяжкості діареї.

Протисудомні препарати-індуктори СYP3A – зниження концентрації активного метаболіту SN-38.

Рифампіцин – не рекомендовано! може призводити до змін метаболізму іринотекану.

Суксаметоній – підвищення тривалості нервово-м'язової блокади при застосуванні суксаметонію.

Такролімус – призначати з обережністю! Ризик надмірного зниження імунної системи з ризиком розвитку проліферації лімфоцитів.

Фенітоїн – не рекомендовано! Ризик загострення судом внаслідок зниження інтенсивності поглинання фенітоїну у травному тракті під впливом цитотоксичного препарату або через ризик підвищення токсичності внаслідок підвищення інтенсивності печінкового метаболізму під впливом фенітоїну.

Фенобарбітал – не рекомендовано! може призводити до змін метаболізму іринотекану.

Циклоспорин – призначати з обережністю! Ризик надмірного зниження імунної системи з ризиком розвитку проліферації лімфоцитів.

Особливості застосування

Особливості застосування при порушенні функції печінки.

На початковому рівні та перед початком кожного циклу слід проводити печінкові проби. Пацієнтам з індексом загального стану 2 і нижче за шкалою ВООЗ початкову дозу необхідно визначати за рівнем білірубину в крові, тому слід щотижня контролювати показники клінічного аналізу крові. Пацієнтам із рівнем білірубину вище верхньої межі норми не більш ніж у 1,5 рази доза препарату становить 350 мг/м² поверхні тіла. Пацієнтам із рівнем білірубину вище верхньої межі норми у 1,5 – 3 рази доза становить 200 мг/м² поверхні тіла.

Особливості застосування при порушенні функції нирок.

Не рекомендується.

Особливості застосування при порушенні функції серцево-судинної системи.

Пацієнтів з наявними захворюваннями серця, іншими відомими факторами ризику виникнення захворювань серця та у пацієнтів, які раніше отримували цитотоксичну хіміотерапію після лікування іринотеканом може спостерігатися розвиток ішемії міокарда.

Особливості застосування при порушенні функції дихальної системи.

Бути обережними щодо пацієнтів, хворих на бронхіальну астму. Хворим, які перенесли гострий і тяжкий холінергічний синдром, рекомендується профілактично застосовувати атропіну сульфат з наступним введенням іринотекану.

Особливості застосування і обмеження у осіб похилого та старечого віку.

Ретельно підбирати дозу. Пацієнти цієї категорії потребують більш інтенсивного спостереження у зв'язку з більшою частотою знижених біологічних функцій. Від 65 років при застосуванні іринотекану та капецитабіну рекомендується знижувати дозу капецитабіну до 800 мг/м² поверхні тіла 2 рази на добу.

Умови та термін зберігання

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

Термін придатності: 90 діб.

Категорія відпуску

За рецептом лікаря (паперовим) або на вимогу лікувально-профілактичного закладу.

Фармацевтична опіка

Фармацевтична опіка, скерована на лікарів та медичний персонал.

Враховуючи характер та частоту розвитку побічних реакцій Іринотекан необхідно застосовувати лише після оцінки співвідношення очікуваної користі та можливих ризиків від лікування: для пацієнтів із показником загального стану за індексом ВООЗ, що дорівнює 2. Якщо пацієнти навряд чи будуть дотримуватись рекомендацій щодо лікування побічних реакцій (необхідність негайного та довготривалого лікування діареї у поєднанні з вживанням великої кількості рідини на початку відстроченої діареї), таким пацієнтам рекомендується ретельне спостереження в умовах стаціонару.

З обережністю призначати пацієнтам, які раніше отримували променеву терапію на ділянку черевної порожнини, таза, при гіперлейкоцитозі (що спостерігався раніше), при появі першого епізоду рідкого випорожнення пацієнту необхідно призначити часте пиття рідини, що містить електроліти, і негайно провести відповідну протидіарейну терапію.

Щотижнево проводити дослідження складу периферичної крові. Функціональні печінкові проби проводити під час лікування і перед кожним новим курсом терапії. У разі розвитку гострого холінергічного синдрому (рання діарея у комбінації з різноманітними іншими ознаками та

симптомами: підвищена пітливість, спазми у животі, міоз та підвищене слиновиділення, слід вводити підшкірно 0,25 мг атропіну сульфату.

Під час роботи з препаратом медичний персонал має використовувати рукавички, маски і захисні окуляри. Можливі нечасті випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів, що проявляються у вигляді утворення інфільтратів у легенях, захворювання може призводити до летального наслідку, тому слід до початку та під час лікування ретельно спостерігати щодо виникнення симптомів з боку дихальної системи.

З обережністю у пацієнтів, які мали множинні фактори ризику на додаток до основного новоутворення можливі розлади з боку судин тромбоемболічних ускладнень (легенева емболія, венозний тромбоз та артеріальна тромбоемболія).

Введення живих або живих атенуйованих вакцин пацієнтам з ослабленим внаслідок впливу препаратів для хіміотерапії (у тому числі іринотекану) імунітетом може призвести до розвитку серйозних інфекцій та навіть до інфекцій з летальним наслідком. У пацієнтів зі зневодненням внаслідок діареї та/або блювання, а також у пацієнтів зі сепсисом відзначалися нечасті випадки ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії або недостатності кровообігу.

Фармацевтична опіка, скерована на пацієнтів.

В період лікування, особливо протягом 24 год після введення, не керувати автотранспортом та не працювати з іншими механізмами через можливість розвитку запаморочення або порушень зору.

Протягом лікування та щонайменше протягом 3-х місяців після завершення лікування слід застосовувати методи контрацепції. Оскільки препарат містить D-сорбіт, його не можна застосовувати для лікування пацієнтів зі спадковою непереносимістю фруктози.

Систематизація повідомлень про побічні реакції та побічні дії лікарських засобів від замовників (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 п. 5.5.24)

У разі виявлення/отримання інформації про непередбачену побічну реакцію або відсутність ефективності лікарського засобу необхідно протягом 24 годин повідомити про це уповноважену особу ЦПФ «ХЕМОТЕКА» за телефоном +380504540690, завантажити/заповнити **карту-повідомлення** і надіслати її на office@chemoteka.com.ua:

<https://docs.google.com/document/d/1da2Afm9Q3syJv-j1kQq7eHYq7KocplqV/>