

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІРИНОТЕКАН (IRINOTECAN)

Склад:

діюча речовина: іринотекан;

1 мл концентрату містить іринотекану гідрохлориду тригідрату 20 мг;

1 флакон з концентратом для приготування розчину для інфузій містить 40 мг або 100 мг, або 300 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату;

допоміжні речовини: сорбіт (Е 420), кислота молочна, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від блідо-жовтого до жовтого кольору без видимих частинок, у флаконах зі скла бурштинового кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X19.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Іринотекан є напівсинтетичним похідним камптотецину. Це протипухлинний препарат, який діє як специфічний інгібітор ДНК-топоізомерази I. У більшості тканин іринотекану гідрохлорид за допомогою карбоксилестерази метаболізується до метаболіту SN-38, який перевищує за своєю активністю іринотекан і більш цитотоксичний, ніж іринотекан, відносно деяких клітинних ліній пухлин. Пригнічення ДНК-топоізомерази I іринотеканом або SN-38 пошкоджує одноланцюгову ДНК, що, у свою чергу, блокує реплікацію ДНК і відповідає за цитотоксичність іринотекану. Було виявлено, що ця цитотоксична активність залежить від часу і є специфічною відносно S-фази мітозу.

Окрім протипухлинної активності іринотекану, найбільш значущий фармакологічний ефект іринотекану полягає в інгібуванні ацетилхолінестерази.

Пацієнти зі зниженою активністю UGT1A1.

Уридиндифосфат-глюкуронілтрансфераза 1A1 (UGT1A1) бере участь у метаболічній інактивації SN-38, активного метаболіту іринотекану, з утворенням неактивного SN-38-глюкуроніду (SN-38G). Ген UGT1A1 характеризується високим поліморфізмом, що забезпечує наявність різних варіантів інтенсивності метаболізму у групі. Особливий варіант гена UGT1A1 містить поліморфну ділянку у ділянці промотора; цей варіант носить назву UGT1A1*28. Такий варіант, а також інші спадкові порушення експресії UGT1A1 (такі як синдром Жильбера або синдром Кріглера-Найяра) пов'язують зі зниженою активністю цього ферменту. Результати метааналізу свідчать, що пацієнти із синдромом Кріглера-Найяра (тип 1 та 2) або гомозиготи за алелем UGT1A1*28 (синдром Жильбера) входять до групи підвищеного ризику виникнення гематологічної токсичності (3 та 4 ступенів) після введення середніх або високих доз іринотекану (>150 мг/м²). Взаємозв'язок між генотипом UGT1A1 та виникненням діареї внаслідок дії іринотекану не встановлено.

Пацієнтам, що є відомими гомозиготами за алелем UGT1A1*28, слід застосовувати звичайну початкову дозу іринотекану. Водночас за такими пацієнтами слід спостерігати щодо проявів гематологічної токсичності. Для пацієнтів, у яких під час попередніх курсів лікування вже виникали прояви гематологічної токсичності, слід розглянути можливість зниження початкової дози іринотекану. Точний обсяг зниження початкової дози у цій групі пацієнтів не

встановлювали. Будь-які подальші зміни дозування слід проводити, виходячи з того, як пацієнт переносить лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

На даний час недостатньо клінічних даних для висновку щодо доцільності генотипування пацієнтів за алелями UGT1A1.

Фармакокінетика.

Після введення іринотекану в дозі 100-750 мг/м² шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні спостерігається дво- або трифазова плазмова елімінація іринотекану. Середній плазмовий кліренс – 15 л/год/м², об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) – 157 л/м². Середній період напіввиведення з плазми під час першої фази трифазової моделі становив 12 хв, під час другої фази – 2,5 години, під час третьої фази – 14,2 години. Плазмова елімінація SN-38 була двофазова з середнім кінцевим періодом напіввиведення 13,8 години.

Зв'язування з білками плазми становить приблизно 65 % для іринотекану гідрохлориду і 95 % для метаболіту SN-38.

Більше 50 % дози іринотекану, введенного внутрішньовенно, виділяється у незміненому вигляді, 33 % виділяється з калом, в основному через жовч, 22 % – із сечею.

Кліренс іринотекану зменшується майже на 40 % у пацієнтів з білірубінемією (концентрація загального білірубіну в сироватці крові у 1,5-3 рази вища за верхню межу норми). У цих пацієнтів доза іринотекану 200 мг/м² призводить до експозиції препарату в плазмі крові, яка порівнянна з такою при дозі 350 мг/м² у хворих на рак з нормальними показниками функції печінки.

Інтенсивність найбільш виражених токсичних ефектів іринотекану (наприклад лейкоцитопенії і діареї) пов'язана з впливом (площа під кривою «концентрація-час») незміненого іринотекану та його метаболіту SN-38. Істотний взаємозв'язок спостерігався між гематологічною токсичністю (зменшення кількості лейкоцитів і нейтрофілів до мінімуму) або інтенсивністю діареї і величинами площі під кривою «концентрація-час» іринотекану та його метаболіту SN-38 при монотерапії.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком:

- 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 іринотекан застосовувати 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 5-фторурацилом, фолінієвою кислотою та бевацизумабом іринотекан застосовувати як терапію першої лінії пацієнтам із метастатичними карциномами товстої або прямої кишки.

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

Протипоказання.

– Хронічні запальні захворювання кишечника та/або обструкція кишечника (див. розділ «Особливості застосування»);

– наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості до іринотекану гідрохлориду тригідрату або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату;

– рівень білірубіну в крові, що у 3 рази перевищує верхню межу норми;

– виражене пригнічення кістково-мозкового кровотворення;

– загальний стан пацієнта > 2 (за класифікацією ВООЗ);

- період годування груддю;
- сумісне застосування з препаратами звіробію;
- сумісне застосування з вакцинами проти жовтої пропасниці (ризик летальної генералізованої реакції на вакцину).

У разі комбінованого лікування з цетуксимабом, бевацизумабом або капецитабіном – додаткові протипоказання до застосування, наведені в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Особливі заходи безпеки.

При приготуванні та введенні іринотекану слід бути обережними та користуватися окулярами, маскою та рукавичками. Якщо концентрат або приготовлений розчин для інфузій потрапив на шкіру, його слід негайно і повністю змити водою з милом. Якщо концентрат або приготовлений розчин для інфузій потрапив на слизові оболонки, їх слід негайно промити водою.

Приготування розчину для внутрішньовенних інфузій.

ПРИГОТУВАННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ НЕОБХІДНО ЗДІЙСНЮВАТИ В АСЕПТИЧНИХ УМОВАХ!

Якщо після розчинення концентрату у флаконах спостерігається будь-який осад, препарат слід знищити відповідно до стандартних процедур для цитостатиків.

Дотримуючись асептичних умов, із флакона за допомогою каліброваного шприца відбирати необхідну кількість концентрату і вводити в інфузійний мішок ємністю 250 мл або у флакон, що містить або 0,9 % розчин натрію хлориду, або 5 % розчин декстрози. Розчин для інфузій слід ретельно перемішати, обертаючи флакон вручну.

Знищення.

Усі матеріали, що використовувалися для розведення і введення препарату, повинні бути знищені відповідно до стандартних процедур, що застосовуються до цитотоксичних препаратів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія між іринотеканом і блокаторами нервово-м'язової передачі не може бути виключена. Оскільки іринотекан має антихолінестеразну активність, можливе збільшення тривалості нервово-м'язової блокади при застосуванні суксаметонію, а також можлива антагоністична взаємодія щодо нервово-м'язової передачі при одночасному застосуванні з недеполяризуючими міорелаксантами.

Одночасне застосування протисудомних препаратів, які індукують СYP3A (наприклад карбамазепіну, фенбарбіталу або фенітоїну), призводить до зменшення ефективності іринотекану, SN-38, глюкуроніду SN-38 і зниження фармакодинамічного ефекту. Слід з обережністю призначати лікування антиконвульсантами, що не індукують ферменти, щонайменше протягом тижня до початку лікування іринотеканом пацієнтів, які потребують терапії антиконвульсантами.

Кліренс іринотекану дуже скорочений у пацієнтів, які отримують супутню терапію кетоконазолом, що призводить до зростання SN-38. Застосування кетоконазолу треба припинити принаймні за тиждень до початку терапії іринотеканом і не призначати його під час терапії іринотеканом.

Слід бути обережними при сумісному застосуванні препаратів, відомих як інгібітори (кетоконазол) або індуктори (рифампіцин, карбамазепін, фенбарбітал або фенітоїн) препаратів, що метаболізуються системою цитохрому P4503A4. Одночасне застосування іринотекану з інгібіторами або індукторами цього метаболічного процесу може порушувати метаболізм іринотекану, тому такого поєднання препаратів слід уникати.

Супутнє застосування *5-фторурацилу/фолієвої кислоти* в комбінованій терапії іринотеканом не змінює фармакокінетику останнього.

Дексаметазон.

Лімфоцитопенія визначалась у пацієнтів, які отримували іринотекан, і, можливо, призначення дексаметазону як антимиетика збільшує імовірність лімфоцитопенії. Однак серйозних

опортуністичних інфекцій і специфічних ускладнень, характерних для лімфоцитопенії, не виникало.

Гіперглікемію спостерігали у хворих на діабет або при непереносимості глюкози під час застосування іринотекану. Імовірно, що *дексаметазон*, який отримували як антиміметик, сприяв виникненню гіперглікемії у деяких пацієнтів.

Проносні засоби.

Проносні засоби, що застосовують протягом терапії іринотеканом, можуть погіршити переносимість або тяжкість діареї.

Сечогінні засоби.

Вторинна дегідратація при блюванні або діареї може бути спричинена іринотеканом. Лікар може відмінити сечогінні засоби під час режиму дозування іринотеканом і в період активного блювання або діареї.

Звіробій (Hypericum perforatum).

Концентрація активного метаболіту SN-38 зменшується у пацієнтів, які приймали іринотекан одночасно з препаратами звіробою. Застосування цих препаратів треба припинити принаймні за тиждень до першого циклу терапії іринотеканом і не призначати їх під час терапії іринотеканом.

Атазанавіру сульфат.

Супутнє застосування атазанавіру сульфату, інгібітора CYP3A4 та UGT1A1 може збільшити системні концентрації SN-38, активного метаболіту іринотекану. Лікарі повинні брати це до уваги, коли призначають комбінацію зазначених препаратів.

Для пацієнтів, у яких розвинулась тяжка діарея, лейкопенія або нейтропенія при застосуванні бевацизумабу та іринотекану, потрібно модифікувати дозу іринотекану.

Взаємодії, спільні для всіх цитотоксичних препаратів

У пацієнтів з пухлинами існує підвищений ризик розвитку тробмоемболічних явищ. Тому таким пацієнтам зазвичай слід застосовувати антикоагулянти. При наявності показань до застосування антикоагулянтів-антагоністів вітаміну К необхідно частіше, ніж зазвичай, контролювати показник Міжнародного нормалізованого відношення. Це пов'язано з вузьким терапевтичним діапазоном цих препаратів, високою індивідуальною варіабельністю показників тромбогенності крові та можливістю взаємодії антикоагулянтів для внутрішнього застосування та протиракових хімотерапевтичних препаратів.

Супутнє застосування заборонено

Вакцини проти жовтої пропасниці: ризик летальної генералізованої реакції на вакцину.

Супутнє застосування не рекомендовано

Живі ослаблені вакцини (окрім вакцини проти жовтої пропасниці): ризик системного, можливо, летального захворювання (наприклад інфекцій). Цей ризик підвищується у пацієнтів, імунітет яких пригнічений головним захворюванням. У такому разі слід використовувати інактивовану вакцину (поліомієліт)

Фенітоїн: ризик посилення судом внаслідок зниження травної абсорбції фенітоїну цитотоксичним препаратом.

Лікарські засоби, супутнє застосування яких потребує обережності

Циклоспорин, такролімус: надмірне пригнічення імунітету з ризиком проліферації лімфоцитів.

Не існує доказів впливу цетуксимабу на профіль безпеки іринотекану або навпаки.

Особливості застосування.

Інфузію іринотекану гідрохлориду слід здійснювати лише у спеціалізованих закладах, де проводять цитотоксичну хімотерапію, та тільки під контролем лікаря, який має досвід застосування хімотерапії в онкології.

Враховуючи характер і частоту побічних ефектів, іринотекану гідрохлорид треба призначати лише у випадках, коли очікувана користь переважатиме можливий ризик:

- лікування пацієнтів з наявністю фактора ризику, зокрема з загальним статусом 2 (за шкалою ВООЗ);

- в окремих рідкісних випадках, коли вважається, що 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 ретельний нагляд в умовах стаціонару.

При застосуванні іринотекану гідрохлориду як засобу монотерапії схема дозування його становить 1 раз на 3 тижні. Однак схему дозування 1 раз на тиждень можна застосовувати пацієнтам, які потребують подальшого ретельного спостереження або які мають ризик виникнення тяжкої нейтропенії.

Пізня діарея.

Пацієнти повинні знати про ризик появи пізньої діареї, яка може виникати більш ніж через 24 години після введення іринотекану та в будь-який час перед наступним циклом. Пацієнти повинні негайно повідомити лікаря про частоту таких епізодів і розпочати відповідне лікування. До групи підвищеного ризику розвитку діареї належать пацієнти, які раніше отримували променеви терапію на ділянку черевної порожнини і таза, пацієнти, у яких раніше відзначався гіперлейкоцитоз, а також хворі із загальним тяжким станом (загальний стан ≥ 2 , за класифікацією ВООЗ), пацієнти жіночої статі. Якщо діарею не лікувати належним чином, вона може стати загрозою для життя, особливо в тих випадках, коли діарея супроводжується нейтропенією.

При появі першого епізоду рідкого випорожнення пацієнту необхідно призначити часте пиття, що містить електроліти, і негайно провести відповідну протидіарейну терапію.

Рекомендована протидіарейна терапія включає лоперамід у високих дозах (4 мг на перший прийом, потім по 2 мг кожні 2 години). Цю терапію слід продовжувати ще протягом 12 годин після останнього епізоду рідкого випорожнення, але не більше 48 годин через ризик паралітичної кишкової непрохідності.

При діареї, що супроводжується нейтропенією (кількість нейтрофілів < 500 клітин/мм³), крім антидіарейних препаратів, з профілактичною метою призначають антибіотики широкого спектра дії.

Крім випадків застосування антибіотикотерапії, необхідна госпіталізація для лікування діареї в таких ситуаціях: діарея, що супроводжується пропасницею; тяжка діарея (що потребує внутрішньовенної гідратації); діарея, що триває більше 48 годин незважаючи на високодозову терапію лоперамідом.

Лоперамід не слід призначати з профілактичною метою навіть тим пацієнтам, у яких пізня діарея вже спостерігалася у попередніх циклах лікування. Пацієнтам, у яких відзначалася тяжка діарея, у наступних циклах лікування рекомендується зменшити дозу іринотекану. Рекомендована доза препарату – 125 мг/м², яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 90 хв 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів, після чого 2 тижні перерва.

У пацієнтів з тяжкою діареєю існує підвищений ризик розвитку інфекційних захворювань і токсичного впливу на систему крові. Таким пацієнтам рекомендовано регулярно проводити повний аналіз крові.

Гематологія.

Протягом лікування іринотеканом рекомендується щотижнево проводити повний аналіз крові. Нейтропенію, що супроводжується пропасницею (температура > 38 °C та кількість нейтрофілів ≤ 1000 клітин/м³), необхідно терміново лікувати в умовах стаціонару з внутрішньовенним введенням антибіотиків широкого спектра дії.

Пацієнтам, які мали тяжкі побічні реакції з боку системи крові, при наступному введенні іринотекану рекомендується знизити дозу. У пацієнтів з діареєю тяжкого ступеня підвищується ризик розвитку інфекцій та проявів гематологічної токсичності. Таким пацієнтам необхідно проводити аналіз крові.

Печінкова недостатність.

Дослідження функції печінки повинні виконуватись перед початком терапії та перед кожним наступним циклом. Пацієнтам з рівнем загального білірубину в сироватці крові, в 1,5-3 рази вищою за верхню межу норми, необхідно щотижня проводити повний аналіз крові

через зниження кліренсу іринотекану і, таким чином, підвищення ризику гематотоксичності в цій групі пацієнтів. Препарат не можна призначати пацієнтам, у яких рівень білірубіну перевищує верхню межу норми більш ніж у 3 рази.

Нудота і блювання.

Перед кожним введенням іринотекану рекомендується профілактичне лікування протиблювальними засобами. Пацієнтів з блюванням у поєднанні з пізньою діареєю необхідно терміново госпіталізувати.

Гострий холінергічний симптом.

При появі гострого холінергічного синдрому необхідно ввести атропіну сульфат (0,25 мг підшкірно), окрім випадків протипоказань до такого лікування.

Слід 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.

Розлади з боку дихальної системи.

Під час лікування іринотеканом можливі нечасті випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів, що проявляється у вигляді утворення інфільтратів у легенях. Інтерстиціальна хвороба легенів може призводити до летального наслідку. До факторів ризику, можливо, пов'язаних із розвитком інтерстиціальної хвороби легенів, належать застосування препаратів, токсичних щодо легенів, променева терапія та колонієстимулюючі фактори. За пацієнтами з наявними факторами ризику до початку та під час лікування іринотеканом слід ретельно спостерігати щодо виникнення симптомів з боку дихальної системи.

Екстравазація.

Хоча іринотекан не належить до препаратів, що призводять до утворення шкірних пухирців, препарат слід вводити з обережністю та контролювати стан місця інфузії щодо ознак запалення. У разі потрапляння препарату за межі судини рекомендовано промити місце інфузії та прикласти лід.

Пацієнти літнього віку.

Через зниження біологічних функцій, зокрема функції печінки, в осіб літнього віку слід бути обережними при виборі дози іринотекану для цієї групи пацієнтів.

Хронічні запальні захворювання кишечника та/або обструкція кишечника.

Пацієнтів не слід лікувати іринотеканом до повного усунення кишкової непрохідності.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Дослідження у цій групі пацієнтів не проводилися.

Порушення з боку серця.

Після застосування іринотекану спостерігалися випадки розвитку ішемії міокарда, переважно у пацієнтів з наявними захворюваннями серця, іншими відомими факторами ризику розвитку захворювань серця та у пацієнтів, які раніше отримували цитотоксичну хіміотерапію (див. розділ «Побічні реакції»). Відповідно, пацієнти з відомими факторами ризику потребують ретельного нагляду. Слід вжити заходів для зведення до мінімуму всіх факторів ризику, що піддаються регулюванню (наприклад паління, артеріальна гіпертензія та гіперліпідемія).

Вплив імунодепресантів/підвищена схильність до інфекцій.

Застосування живих або живих атенуєваних (ослаблених) вакцин пацієнтам з ослабленим внаслідок впливу препаратів для хіміотерапії (включаючи іринотекан) імунітетом може призвести до тяжких або летальних інфекцій. Слід уникати вакцинації за допомогою живих вакцин пацієнтів, які отримують іринотекан. Вбиті або інактивовані вакцини можуть бути застосовані, однак відповідь на ці вакцини може бути знижена.

Функціональний стан.

У пацієнтів з поганим функціональним станом зростає ризик побічних ефектів при застосуванні іринотекану. Спеціальні рекомендації для пацієнтів з функціональним статусом 2 згідно з критеріями Східної об'єднаної групи онкології (COGO) слід застосовувати відповідно до обраного режиму дозування. Пацієнтам з функціональним статусом 3 та 4 застосування іринотекану протипоказано. У пацієнтів, які отримували іринотекан/5-фторурацил або 5-

фторурацил/лейковорин у ході порівняльних клінічних досліджень, показники госпіталізації, нейтропенічної пропасниці, тромбоемболій, припинення першого циклу лікування та раннього летального наслідку були вищими у пацієнтів з початковим функціональним статусом 2 порівняно з такими у пацієнтів зі статусом 0 та 1.

Рак шлунка.

У хворих на рак шлунка зростає ризик мієлосупресії та інших проявів токсичності при лікуванні іринотеканом. Для лікування таких пацієнтів слід застосовувати нижчі стартові дози препарату.

Променева терапія.

Пацієнти, які раніше отримували опромінення тазової ділянки або черевної порожнини, входять до групи підвищеного ризику розвитку мієлосупресії на тлі лікування іринотеканом. Лікувати пацієнтів, які раніше зазнавали масштабного опромінення, слід з обережністю. Залежно від обраної схеми лікування для цієї групи пацієнтів можуть бути застосовані особливі рекомендації щодо дозування.

Інші фактори.

Слід уникати застосування іринотекану в комбінації з потужними інгібіторами (такими як кетоконазол) або індукторами (такими як рифампіцин, карбамазепін, фенobarбітал, фенітоїн, звіробій) СУРЗА4, оскільки таке поєднання може змінити метаболізм іринотекану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час застосування препарату і принаймні протягом 3 місяців після припинення терапії необхідно користуватися протизаплідними засобами.

Спостерігались окремі випадки ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії або судинної недостатності у пацієнтів, які перенесли діарею, блювання або сепсис, що призвело до зневоднення організму.

Оскільки препарат містить сорбіт, його не слід застосовувати пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози.

Препарат містить менш ніж 1 ммоль (23 мг) натрію/дозу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності.

Даних щодо застосування іринотекану вагітним жінкам немає. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що іринотекан має ембріотоксичну та тератогенну дію. Таким чином, беручи до уваги результати досліджень на тваринах та механізм дії іринотекану, не слід застосовувати іринотекан у період вагітності за винятком крайньої необхідності.

Жінки, які можуть завагітніти.

Жінкам, які можуть завагітніти, слід вживати ефективних заходів для запобігання вагітності протягом лікування та 1 місяця після лікування, а чоловікам – протягом лікування та 3-х місяців після закінчення курсу лікування.

Період годування груддю.

Мічений ¹⁴C іринотекан був виявлений у молоці самок щурів. Невідомо, чи проникає іринотекан у грудне молоко людини. Відповідно, через можливість виникнення побічних реакцій у дітей, яких годують груддю, на час лікування іринотеканом годування груддю слід призупинити.

Вплив на репродуктивну функцію.

Інформація стосовно впливу іринотекану на репродуктивну функцію людини відсутня. У дослідженнях на тваринах були документально зареєстровані побічні реакції іринотекану на репродуктивну функцію потомства тварин.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами.

Необхідно попереджати пацієнтів про можливість розвитку запаморочення або порушень зору протягом 24 годин після застосування іринотекану та рекомендувати їм при виникненні зазначених вище симптомів не керувати автотранспортом та не працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для лікування лише дорослих пацієнтів. Розчин для інфузій необхідно вводити у периферичну або центральну вену.

Рекомендовані дози.

При монотерапії іринотекан зазвичай слід призначати 1 раз на 3 тижні. Водночас пацієнтам, яким може бути необхідно більш ретельне спостереження або які знаходяться у групі підвищеного ризику розвитку тяжкої нейтропенії, можна розглянути щотижневу схему застосування препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Монотерапія (для пацієнтів, які раніше отримували лікування): рекомендована доза препарату становить 350 мг/м^2 поверхні тіла, введених шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 30-90 хв через кожні 3 тижні (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінована терапія (для пацієнтів, які раніше не отримували лікування): ефективність та безпека застосування препарату у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) та фолінієвою кислотою (ФК) оцінювали за такою схемою дозування (див. розділ «Фармакодинаміка»): іринотекан та 5-ФУ/ФК через кожні 2 тижні. Рекомендована доза іринотекану становить 180 мг/м^2 поверхні тіла, введених шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 30-90 хв 1 раз на 2 тижні з подальшим введенням шляхом інфузії фолінієвої кислоти або 5-фторурацилу. Зазвичай слід застосовувати таку ж дозу іринотекану, як і під час останніх циклів лікування із застосуванням іринотекану. Іринотекан слід вводити не раніше ніж через 1 годину після закінчення інфузії цетуксимабу.

Корекція дози.

Іринотекан слід вводити після адекватного зникнення усіх побічних реакцій до ступеня 0 або 1 за шкалою NCI-CTC (загальні критерії оцінки токсичності Національного інституту раку) та після повного припинення пов'язаної з лікуванням діареї.

На початку наступного введення шляхом інфузії дозу іринотекану та 5-ФУ, якщо застосовується, слід знижувати залежно від проявів побічних реакцій найтяжчого ступеня, що спостерігалися під час попередньої інфузії.

Слід відкласти початок лікування на 1-2 тижні для зникнення пов'язаних з лікуванням побічних реакцій.

При розвитку таких побічних реакцій дозу іринотекану та/або 5-ФУ слід зменшити на 15-20 %:

- гематотоксичність (нейтропенія 4 ступеня, фебрильна нейтропенія (нейтропенія 3-4 ступеня, що супроводжується гарячкою 2-4 ступеня), тромбоцитопенія та лейкопенія (4 ступеня));
- негематологічна токсичність (3-4 ступеня).

Пацієнтам віком від 65 років при застосуванні іринотекану та капецитабіну рекомендується знижувати дозу капецитабіну до 800 мг/м^2 поверхні тіла 2 рази на добу.

Тривалість лікування.

Лікування іринотеканом необхідно продовжувати до об'єктивного прогресування захворювання або до розвитку ознак неприпустимої токсичності.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Монотерапія.

- Пацієнтам з індексом загального стану ≤ 2 початкову дозу іринотекану необхідно визначати за рівнем білірубину в крові (при підвищенні рівня білірубину вище верхньої межі норми не більш ніж у 3 рази). У таких пацієнтів з гіпербілірубінемією та протромбіновим часом, більшим на 50 %, кліренс іринотекану знижується (див. розділ «Фармакокінетика»), внаслідок чого зростає ризик розвитку гематотоксичності. Тому такій категорії пацієнтів слід щотижня контролювати показники клінічного аналізу крові.
- Пацієнтам з рівнем білірубину вище верхньої межі норми не більш ніж у 1,5 раза, рекомендована доза іринотекану становить 350 мг/м^2 поверхні тіла.

- Пацієнтам з рівнем білірубіну вище верхньої межі норми у 1,5-3 рази рекомендована доза іринотекану становить 200 мг/м² поверхні тіла.
 - Пацієнтам з рівнем білірубіну вище верхньої межі норми більш ніж у 3 рази не слід застосовувати іринотекан (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).
- Інформація щодо застосування іринотекану у комбінації з іншими препаратами пацієнтам з ураженнями печінки відсутня.

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

Застосовувати іринотекан пацієнтам з порушенням функцій нирок не рекомендується, оскільки дослідження щодо застосування препарату такій категорії пацієнтів не проводили (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку.

Спеціальних фармакокінетичних досліджень з участю пацієнтів літнього віку не проводили. Водночас пацієнтам цієї групи слід ретельно підбирати дозу, оскільки у таких пацієнтів набагато частіше спостерігається зниження біологічних функцій. Пацієнти цієї вікової групи потребують більш інтенсивного спостереження (див. розділ «Особливості застосування»).

Концентрат для приготування розчину для інфузій слід розводити одразу після відкриття.

Хімічна та фізична стабільність було продемонстровано протягом 24 годин у разі зберігання при кімнатній температурі (15-25 °С) при розведенні 0,9 % розчином хлориду натрію або 5 % розчином декстрази та протягом 48 годин за умови зберігання при температурі 2-8 °С при розведенні 5 % розчином декстрази.

Із точки зору мікробіології цей препарат слід використовувати негайно. Якщо препарат не використовується негайно, відповідальність за час та умови експлуатаційного зберігання перед використанням несе користувач, та час не повинен перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С, за винятком випадків, коли розведення здійснювалося в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Діти.

Препарат призначений для лікування лише дорослих пацієнтів.

Передозування.

Були отримані повідомлення про передозування, що може мати летальний наслідок, при застосуванні доз препарату, що приблизно вдвічі перевищували рекомендовану терапевтичну дозу. Найбільш значущими побічними реакціями є тяжка нейтропенія і тяжка діарея. Для лікування передозування іринотекану немає жодного відомого антидоту. Слід розпочати інтенсивне підтримуюче лікування для того, щоб запобігти дегідратації внаслідок діареї, а також для лікування інфекційних ускладнень.

Побічні реакції.

Небажані ефекти, викладені у цьому розділі, стосуються іринотекану. Не існує доказів впливу цетуксимабу на профіль безпеки іринотекану і навпаки. При застосуванні у комбінації з цетуксимабом були отримані повідомлення про додаткові небажані ефекти, які зазвичай асоціюються з цетуксимабом (такі як вугреподібні висипання).

Артеріальна гіпертензія 3 ступеня була основним суттєвим фактором ризику, що супроводжував додавання бевацизумабу до схеми лікування болусним іринотеканом/5-ФУ/ФА. Також при застосуванні цієї схеми дещо збільшувалась частота діареї та лейкопенії 3/4 ступенів тяжкості порівняно з пацієнтами, які отримували лише болусний іринотекан/5-ФУ/ФА без додавання бевацизумабу.

Небажані реакції на лікарський засіб у пацієнтів, які отримували капецитабін у комбінації з іринотеканом, на додаток до тих реакцій, які спостерігалися у разі застосування монотерапії капецитабіном або спостерігалися з підвищеною частотою порівняно з такою при монотерапії капецитабіном, включають тромбоз/емболію, реакції гіперчутливості, ішемію/інфаркт міокарда, фебрильну нейтропенію.

Повну інформацію щодо побічних реакцій на капецитабін див. в інструкції для медичного застосування капецитабіну.

Небажані реакції на лікарський засіб ступенів 3 та 4 у пацієнтів, які отримували капецитабін у комбінації з іринотеканом та бевацизумабом, на додаток до тих реакцій, які спостерігалися у разі застосування монотерапії капецитабіном або спостерігалися з підвищеною частотою порівняно з такою при монотерапії капецитабіном, включають нейтропенію, тромбоз/емболію, артеріальну гіпертензію, ішемію/інфаркт міокарда.

Інфекції та інвазії: інфекції; ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія або серцево-судинна недостатність у пацієнтів з сепсисом.

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія (дозолімітуючий токсичний ефект іринотекану), анемія, тромбоцитопенія. Повідомлялося про периферичну тромбоцитопенію з антитромбоцитарними антитілами.

З боку нервової системи: тимчасове порушення мовлення, порушення ходи, сплутаність свідомості, головний біль, непритомність, запаморочення.

З боку шлунково-кишкового тракту: пізня діарея (з'являється через 24 години або більше після прийому і є дозолімітуючим токсичним ефектом іринотекану), нудота, блювання, у пацієнтів зі зневодненням внаслідок діареї та/або блювання, а також у пацієнтів із сепсисом спостерігалися випадки ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії або недостатності кровообігу, запор, обструкція кишкового тракту, кишкова непрохідність, розширення товстої кишки, непрохідність без попереднього коліту, заворот кишок, шлунково-кишкова кровотеча, коліт (у тому числі тифліт), ішемічний та виразковий коліт, перфорація кишечнику, анорексія, спазми/біль у животі, мукозит, порушення з боку прямої кишки, стоматит, посилення слиновиділення, кандидоз травного тракту, рання діарея, безсимптомний панкреатит або безсимптомне підвищення рівня ферментів підшлункової залози. Повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту, один з яких був задокументований бактеріологічно (*Clostridium difficile*). Повідомлялося також про випадки порушення функцій нирок та гострої ниркової недостатності, зазвичай у пацієнтів з інфекційними захворюваннями та/або зниженням об'єму циркулюючої крові, спричиненого шлунково-кишковою токсичністю тяжкого ступеня.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, брадикардія, непритомність, недостатність кровообігу, ішемія міокарда, тромбоемболічні захворювання*.

З боку дихальної системи: риніт, інтерстиціальні захворювання легень (у вигляді легневих інфільтратів), диспное, гикавка.

З боку шкіри та підшкірних тканин: оборотна алопеція, реакції з боку шкіри, висипання, підвищена пітливість, почервоніння обличчя.

З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, інфекційні захворювання сечовивідних шляхів.

З боку органів зору: міоз, сльозотеча.

З боку метаболізму: зниження маси тіла, гіповолемія, гіпомагніємія, гіпокаліємія та гіпонатріємія (зазвичай пов'язані з діареєю та блюванням).

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: спазми м'язів, судоми, парестезія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: біль у молочних залозах.

Загальні порушення та реакції у місці введення: гострий холінергічний синдром (основні симптоми цього синдрому: рання діарея та різні інші симптоми, такі як біль у животі, кон'юнктивіт, риніт, артеріальна гіпотензія, розширення судин, підвищена пітливість, озноб, нездужання, запаморочення, порушення зору, міоз, посилене сльозо- та слиновиділення, що виникали під час інфузії чи протягом 24 годин після інфузії препарату та зникали після введення атропіну), астенія, гарячка, біль, реакції у місці інфузії, синдром розпаду пухлини та утворення виразок товстої кишки, озноб, нездужання.

Лабораторні дослідження: підвищення рівнів трансміназ, лужної фосфатази, білірубину, креатиніну сироватки крові, підвищення рівня амілази та/або ліпази, підвищення рівня гамма-глутамілтранспептидази.

* Включаючи стенокардію, тромбоз артерій, інфаркт мозку, порушення мозкового кровообігу, тромбофлебіт глибоких вен, емболію судин нижніх кінцівок, зупинку серця, інфаркт міокарда, ішемію міокарда, порушення периферичного кровообігу, емболію легеневої артерії, раптовий летальний наслідок, тромбофлебіт, тромбоз, порушення з боку судин.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній коробці для захисту від світла та недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Іринотекан не можна змішувати з іншими лікарськими препаратами, за винятком засобів, що наведені в розділі «Особливі заходи безпеки».

Упаковка.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.