

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування препарату

**ІРИНОТЕКАН МЕДАК**  
(IRINOTECAN MEDAC)

**Склад:**

діюча речовина: irinotecan;

1 мл концентрату містить іринотекану гідрохлориду тригідрату 20 мг (у перерахунку на іринотекан 17,33 мг);

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

**Лікарська форма.**

Концентрат для приготування розчину для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Код АТС L01X X19.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Іринотекан медак показаний для лікування пацієнтів з раком товстої або прямої кишки:

- як монотерапія у пацієнтів, у яких лікування 5-фторурацилом не було успішним;
- у комбінації з 5-фторурацилом та фолінієвою кислотою у пацієнтів з прогресуючим захворюванням, які раніше не одержували хіміотерапію.

Іринотекан медак у комбінації з цетуксимабом показаний для лікування пацієнтів із метастатичним раком товстої або прямої кишки, які мають гіперекспресію рецептора епідермального фактора росту (РЕФР) після невдалої терапії цитотоксичними засобами, включаючи іринотекан.

Іринотекан медак у комбінації з 5-фторурацилом, фолінієвою кислотою і бевацизумабом показаний для хіміотерапії першої лінії у пацієнтів з метастатичним раком товстої або прямої кишки.

**Протипоказання.**

Іринотекан протипоказаний при:

- хронічних запальних захворювань кишечника та/або непрохідності кишечника;
- гіперчутливості до іринотекану гідрохлориду тригідрату або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- рівні білірубіну у крові, що у 3 рази перевищує верхню межу норми;
- вагітності і лактації;
- ураженні кісткового мозку важкого ступеня;
- загальному стані хворого > 2 (за класифікацією ВООЗ);
- супутньому застосуванні звіробюю.

**Спосіб застосування та дози.**

Після розведення розчин іринотекану для інфузій вводять у периферичну або центральну вену.

*При монотерапії (для пацієнтів, які раніше одержували лікування):*

Рекомендована доза іринотекану становить 350 мг/м<sup>2</sup>, її вводять як внутрішньовенну інфузію протягом 30–90 хвилин кожні 3 тижні.

*При комбінованому лікуванні (для пацієнтів, які раніше не одержували лікування):*

*Іринотекан + 5-ФУ/ФК у схемі введення кожні 2 тижні:*

Рекомендована доза іринотекану становить 180 мг/м<sup>2</sup>, 1 раз на 2 тижні як внутрішньовенна інфузія протягом 30–90 хвилин, після чого вводиться фолінієва кислота і 5-фторурацил.

Інформацію про дози і способи супутнього введення цетуксимабу можна знайти в описі даного лікарського засобу. Зазвичай застосовують таку ж дозу іринотекану, як і в попередніх курсах лікування із застосуванням схем, що включають іринотекан. Іринотекан слід вводити не раніше ніж через 1 годину після закінчення інфузії цетуксимабу.

Інформацію про дози і способи введення бевацизумабу можна знайти в інструкції для застосування даного лікарського засобу.

### Підбір дози.

Іринотекан слід вводити після повного зникнення всіх побічних ефектів згідно шкали оцінки NCI-CTC (загальних критеріїв токсичності Національного Інституту Раку США) за ступенем тяжкості 0 або 1, та у тому випадку, коли пов'язана з лікуванням діарея повністю зникає.

На початку наступної інфузії дози іринотекану і 5-ФУ, якщо він застосовується, повинні бути зменшені відповідно до найвищого рівня токсичності, який спостерігався під час попередньої інфузії. Лікування слід відкласти на 1–2 тижні до зникнення побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням препаратом.

При появі наступних побічних ефектів дозу іринотекану і 5-ФУ, якщо він застосовується, необхідно зменшити на 15 - 20 %:

- гематологічні симптоми токсичності (нейтропенія 4-го рівня токсичності, нейтропенія, що супроводжується пропасницею (нейтропенія 3-4-го рівня токсичності і пропасниця 2-4-го рівня токсичності), тромбоцитопенія і лейкопенія (4-й рівень токсичності));
- негематологічні симптоми токсичності (3-4-го рівня).

Слід дотримуватися рекомендацій з модифікації дози цетуксимабу при його застосуванні в комбінації з іринотеканом згідно інформації, приведеної в інструкції для застосування даного лікарського засобу.

Інформацію про модифікацію дози бевацизумабу при комбінованому лікуванні бевацизумабом з іринотеканом/5-ФУ/ФК можна знайти в інструкції для застосування даного лікарського засобу.

### Тривалість лікування.

Лікування іринотеканом медалі необхідно продовжувати до тих пір, доки існує об'єктивне прогресування захворювання або недопустимі симптоми токсичності.

### Спеціальні групи пацієнтів.

*Пацієнти з порушенням функції печінки*

При монотерапії:

Як монотерапія: при рівні загального білірубіну в сироватці крові в 3 рази вищому за верхню межу норми (ВМН) в пацієнтів із загальним статусом  $\leq 2$  (за шкалою ВООЗ) необхідно визначати початкову дозу іринотекану. У таких пацієнтів з гіпербілірубінемією і протромбіновим часом більше 50 % зменшується кліренс іринотекану, тому збільшується ризик гематотоксичності. Тому в цій групі пацієнтів необхідно щотижнево проводити повний аналіз крові.

- Для пацієнтів із рівнем білірубіну, що перевищує ВМН в  $\leq 1,5$  рази, рекомендована доза іринотекану становить 350 мг/м<sup>2</sup>.
- Для пацієнтів із рівнем білірубіну, що перевищує ВМН в 1,5–3 рази, рекомендована доза іринотекану становить 200 мг/м<sup>2</sup>.
- Пацієнтам з рівнем білірубіну, що перевищує ВМН в  $> 3$  рази, не слід застосовувати іринотекан.

Дані щодо пацієнтів з печінковою недостатністю, які одержували іринотекан у ході комбінованої терапії, відсутні.

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Іринотекан не рекомендується для застосування пацієнтам з порушенням функції нирок, оскільки дослідження у цій групі пацієнтів не проводилися.

#### *Пацієнти літнього віку*

Спеціальні дослідження фармакокінетики у літніх пацієнтів не проводилися. Однак з обережністю слід підбирати дозу у кожному конкретному випадку через природне зниження біологічних функцій. Ця група пацієнтів потребує більш пильного спостереження.

### ***Побічні реакції.***

#### *Відстрочена діарея*

*При монотерапії.* Виражену діарею спостерігали у 20 % пацієнтів, які дотримувалися рекомендацій з лікування діареї. В оцінених курсах терапії у 14 % пацієнтів спостерігали виражену діарею. Середній час до появи першого епізоду рідкого випорожнення становить 5 днів після інфузії іринотекану.

*При комбінованому лікуванні.* Виражену діарею спостерігали у 13,1 % пацієнтів, які дотримувалися рекомендацій з лікування діареї. В оцінених курсах терапії у 3,9 % пацієнтів спостерігали виражену діарею.

#### *Розлади крові*

*Нейтропенія.* Нейтропенія є оборотною і некумулятивною, в середньому вона виникає через 8 днів після застосування препарату у вигляді монотерапії або у складі комбінованої терапії.

*При монотерапії.* Нейтропенія спостерігалася у 78,7 % пацієнтів і була вираженою (кількість нейтрофілів < 500 клітин/мм<sup>3</sup>) у 22,6% пацієнтів. В оцінених курсах терапії у 18 % зареєстрована кількість нейтрофілів < 1,000 клітин/мм<sup>3</sup>, включаючи 7,6% з кількістю нейтрофілів < 500 клітин/мм<sup>3</sup>.

Зазвичай ці показники повністю відновлюються на 22-й день.

Фебрильна нейтропенія зареєстрована у 6,2 % пацієнтів і в 1,7 % курсів терапії.

Розвиток інфекції відбувався приблизно у 10,3 % пацієнтів (2,5 % курсів) і супроводжувався нейтропенією у тяжкій формі приблизно у 5,3 % пацієнтів (1,1 % курсів), що в двох випадках призвело до смерті.

*При комбінованому лікуванні.* Нейтропенія спостерігалася у 82,5 % пацієнтів і була вираженою (кількість нейтрофілів < 500 клітин/мм<sup>3</sup>) у 9,8 % пацієнтів.

В оцінених курсах терапії у 67,3 % зареєстрована кількість нейтрофілів < 1,000 клітин/мм<sup>3</sup>, включаючи 2,7 % із кількістю нейтрофілів < 500 клітин/мм<sup>3</sup>.

Зазвичай ці показники повністю відновлюються на 22-й день.

Фебрильна нейтропенія у тяжкій формі зареєстрована у 3,4 % пацієнтів і в 0,9 % курсів терапії.

Розвиток інфекції відбувався приблизно у 2 % пацієнтів (0,5 % курсів) і супроводжувався нейтропенією у тяжкій формі приблизно у 2,1 % пацієнтів (0,5 % курсів), що призвело до смерті в одному випадку.

#### *Анемія*

*При монотерапії.* Зареєстровані повідомлення про випадки анемії приблизно у 58,7 % пацієнтів (8 % з рівнем гемоглобіну < 8 г/л і 0,9 % з рівнем гемоглобіну < 6,5 г/л).

*При комбінованому лікуванні.* Анемію спостерігали у 97,2 % пацієнтів (2,1 % з рівнем гемоглобіну < 8 г/л).

#### *Тромбоцитопенія*

*При монотерапії.* Тромбоцитопенію (< 100,000 клітин/мм<sup>3</sup>) спостерігали у 7,4 % пацієнтів і в 1,8 % курсів терапії, причому в 0,9 % випадків і 0,2 % курсів кількість тромбоцитів становила < 50 000 клітин/мм<sup>3</sup>. Практично всі пацієнти видужували до 22-го дня.

При комбінованому лікуванні. Тромбоцитопенію (< 100,000 клітин/мм<sup>3</sup>) спостерігали у 32,6 % пацієнтів і в 21,8 % курсів терапії. Не зареєстрована тромбоцитопенія у тяжкій формі (< 50 000 клітин/мм<sup>3</sup>).

У ході постмаркетингового застосування зареєстрований один випадок периферичної тромбоцитопенії з антитромбоцитарними антитілами.

Побічні ефекти приведені в таблиці нижче з урахуванням значень частоти:

- дуже поширені (> 1/10);
- поширені (≥ 1/100 до < 1/10);
- не поширені (≥ 1/1000 до < 1/100);
- рідкісні (≥ 1/10000 до < 1/1000);
- дуже рідкісні (< 1/10000); невідомо (не можуть бути оцінені з наявних даних).

| <b>Група систем/органів</b>                        |   |
|--|---|
| <b>Частота</b>                                     | <b>Побічні ефекти</b>   |
| <b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>            |   |
| <i>Дуже поширені</i>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Виражена відстрочена діарея.</li> <li>• Виражена нудота і блювання при монотерапії.</li> </ul>   |
| <i>Поширені</i>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Виражена нудота і блювання при комбінованому лікуванні.</li> <li>• Випадки зневоднення організму (пов'язані з діареєю та/або блюванням).</li> <li>• Запор, пов'язаний із застосуванням іринотекану та/або лоперамідю.</li> </ul>   |
| <i>Не поширені</i>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Псевдомембранозний коліт</li> <li>• Ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія або серцево-судинна недостатність як результат зневоднення, пов'язаного з діареєю та/або блюванням.</li> <li>• Обструкція кишечника, кишкова непрохідність чи шлунково-кишкова кровотеча.</li> </ul> |
| <i>Рідкісні</i>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Коліт, включаючи запалення сліпої кишки (тифліт), ішемічний і виразковий коліт.</li> <li>• Перфорація кишечника.</li> <li>• Інші легкі побічні ефекти включають анорексію, біль у ділянці живота і мукозит.</li> <li>• Симптоматичний або асимптоматичний панкреатит.</li> </ul>       |
| <b>З боку крові і лімфатичної системи</b>          |   |
| <i>Дуже поширені</i>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нейтропенія (оборотна і не кумулятивна).</li> <li>• Анемія.</li> <li>• Тромбоцитопенія при комбінованому лікуванні.</li> <li>• Розвиток інфекції при монотерапії.</li> </ul>   |
| <i>Поширені</i>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фебрильна нейтропенія.</li> <li>• Розвиток інфекції при комбінованому лікуванні.</li> <li>• Розвиток інфекції, який супроводжується нейтропенією у тяжкій формі, що призвела до смерті в трьох випадках.</li> <li>• Тромбоцитопенія при монотерапії.</li> </ul>                        |
| <i>Дуже рідкісні</i>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Один випадок периферичної тромбоцитопенії з антитромбоцитарними антитілами.</li> </ul>   |
| <b>З боку шкіри і підшкірних тканин</b>            |   |
| <i>Дуже поширені</i>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Алопеція (оборотна).</li> </ul>  |
| <i>Непоширені</i>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Незначні шкірні реакції.</li> </ul>  |
| <b>Загальні розлади і реакції в місці введення</b> |   |
| <i>Дуже поширені</i>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гарячка за відсутності інфекції і без супутньої вираженої нейтропенії при монотерапії.</li> </ul>  |

|   |  |
|---|--|
| <i>Поширені</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гарячка за відсутності інфекції і без супутньої вираженої нейтропенії у випадку комбінованого лікування.</li> <li>Короткочасний гострий холінергічний синдром у тяжкій формі (основними симптомами були рання діарея та інші симптоми, такі як біль у животі, кон'юнктивіт, риніт, артеріальна гіпотензія, розширення судин, підвищена пітливість, озноб, нездужання, запаморочення, розлади зору, міоз, сльозотеча і підвищене слиновиділення).</li> <li>Астенія.</li> </ul> |
| <i>Не дуже поширені</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Реакції в місці введення інфузії.</li> </ul>  |
| <b>Лабораторні показники</b>  |  |
| <i>Дуже поширені</i>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>При комбінованому лікуванні спостерігали короткочасне підвищення рівнів (1 та 2 ступеня тяжкості) трансаміназ, лужної фосфатази або білірубину в сироватці крові за відсутності прогресуючих метастазів печінки.</li> </ul>   |
| <i>Поширені</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>При монотерапії спостерігали короткочасне, від легкого до помірного, підвищення рівнів або трансаміназ, лужної фосфатази або білірубину в сироватці крові за відсутності прогресуючих метастазів печінки.</li> <li>При комбінованому лікуванні короткочасне підвищення в сироватці рівня білірубину 3 ступеня.</li> <li>Короткочасне, від легкого до помірного, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові.</li> </ul>   |
| <i>Рідкісні</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гіпокаліємія і гіпонатріємія.</li> </ul>  |
| <i>Дуже рідкісні</i>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Підвищення рівнів амілази та/або ліпази.</li> </ul>   |
| <b>З боку дихальної, торакальної та медіастинальної систем</b>      |  |
| <i>Непоширені</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Колагеноз легень, що виявляється як легеневі інфільтрати.</li> <li>Раннім проявом є диспное.</li> </ul>   |
| <b>З боку імунної системи</b>                                       |  |
| <i>Непоширені</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Слабкі алергічні реакції.</li> </ul>  |
| <i>Рідкісні</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Анафілактичні/анафілактоїдні реакції.</li> </ul>  |
| <b>Інфекції та інвазії</b>  |  |
| <i>Не поширені</i>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія або серцева недостатність і недостатність кровообігу спостерігається у пацієнтів, у яких розвивався сепсис.</li> </ul>  |
| <b>З боку серцевої системи</b>                                      |  |
| <i>Рідкісні</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Артеріальна гіпертензія під час або після інфузії.</li> </ul>   |
| <b>З боку кістково-м'язової системи і розлади сполучної тканини</b> |  |
| <i>Рідкісні</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ранні прояви, наприклад смикання м'язів або судоми і парестезія.</li> </ul>   |
| <b>З боку нервової системи</b>                                      |  |
| <i>Дуже рідкісні</i>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Короткочасні розлади мовлення.</li> </ul>   |
| <b>Розлади метаболізму і живлення</b>                               |  |
| <i>Дуже рідкісні</i>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Синдром лізису пухлини.</li> </ul>  |

### **Передозування.**

Зареєстровані повідомлення про передозування із введенням доз, що перевищують приблизно в два рази рекомендовану терапевтичну дозу; подібні дози можуть бути летальними. Найбільш значущими зареєстрованими побічними реакціями були виражена діарея і нейтропенія. Антитоксин для іринотекану - невідомий. Слід проводити інтенсивну підтримуючу терапію з метою запобігання зневоднення організму, спричиненого діареєю, а також лікувати будь-які ускладнення, спричинені інфекціями.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність.* До теперішнього часу не зареєстровано даних щодо застосування іринотекану у вагітних жінок.

В експериментальних дослідженнях іринотекан продемонстрував ембріотоксичні, фетотоксичні і тератогенні властивості в експериментах. Тому жінкам не слід застосовувати іринотекан під час вагітності.

*Жінки дітородного віку.* Жінкам дітородного віку та чоловікам під час лікування і протягом 3 місяців після припинення лікування слід застосовувати ефективні засоби контрацепції.

*Лактація.* Показано, що іринотекан проникає в молоко тварин. Невідомо, чи проникає іринотекан у грудне молоко людини. Тому через можливий розвиток серйозних побічних реакцій слід припинити годування груддю під час лікування іринотеканом.

### ***Діти.***

Іринотекан призначають тільки дорослим.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Лікування іринотеканом повинне проводитися в спеціалізованих хіміотерапевтичних відділеннях, під наглядом кваліфікованого онколога, який має досвід роботи з цитотоксичними препаратами.

Як і у випадку інших антінеопластичних засобів, слід дотримуватися запобіжних засобів для безпечного поводження з іринотеканом медак при розведенні і застосуванні. При роботі з даним лікарським засобом слід використовувати захисні окуляри, маску і рукавички.

При випадковому потрапленні концентрату для приготування розчину для інфузій або одержаного розчину для інфузій на шкіру її слід негайно і ретельно промити водою з милом. Якщо концентрат для приготування розчину для інфузій або одержаний розчин для інфузій потрапляє на слизові оболонки, то їх слід негайно промити водою.

*Приготування розчину для внутрішньовенного введення.*

Розчин Іринотекану медак для інфузій слід готувати в асептичних умовах.

Якщо після розведення 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 відбирають необхідну кількість концентрату і вводять в інфузійний мішок ємністю 250 мл або у флакон, що містить або 0,9 % розчин натрію хлориду, або 5 % розчин глюкози. Розчин для інфузій слід ретельно перемішати, обертаючи флакон вручну.

*Утилізація*

Всі матеріали, що використовувалися для розведення і введення препарату, повинні бути знищені відповідно до стандартних процедур для цитостатиків.

### ***Особливості застосування.***

Тільки для одноразового застосування.

Враховуючи природу і частоту побічних ефектів, в наступних випадках іринотекан може призначатися тільки тоді, коли очікувана користь буде перевищувати можливий ризик:

- Пацієнтам, у яких за шкалою ВООЗ загальний стан = 2.
- У деяких випадках пацієнти не вважають за потрібне дотримуватися рекомендацій щодо усунення побічних ефектів (необхідність невідкладної і тривалої протидіарейної терапії в комбінації із споживанням великої кількості рідини при появі відстроченої діареї). Для таких пацієнтів рекомендується госпіталізація з метою проведення комплексного лікування.

При застосуванні іринотекану як мототерапії його звичайно призначають за схемою введення 1 раз на 3 тижні. Однак можна розглядати схему введення 1 раз на тиждень для пацієнтів, яким може знадобитися ретельніше спостереження або які мають ризик розвитку тяжкої нейтропенії.

### *Відстрочена діарея*

Пацієнти мають знати про ризик розвитку відстроченої діареї, що виникає більш ніж через 24 години після введення іринотекану і у будь-який час до початку наступного курсу лікування. При монотерапії середній час до появи першого епізоду рідкого випорожнення становить 5 днів після інфузії іринотекану. Пацієнти повинні негайно проінформувати свого лікаря про виникнення діареї і негайно почати відповідне лікування.

До групи підвищеного ризику розвитку діареї відносяться пацієнти, у яких в анамнезі присутня променева терапія у ділянці черевної порожнини/таза, на тлі гіперлейкоцитозу, а також пацієнти із загальним станом > 2 за шкалою ВООЗ та жінки. При неадекватному лікуванні діареї може розвинутися стан, що загрожує життю хворого, особливо якщо діарея розвинулася на тлі нейтропенії.

При появі першого епізоду рідкого випорожнення необхідне призначення великої кількості рідини, що містить електроліти, і негайне проведення відповідної протидіарейної терапії.

Рекомендована протидіарейна терапія полягає у застосуванні високих доз лопераміду (4 мг на перший прийом, а 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.

Окрім протидіарейної терапії слід призначати профілактично антибіотик широкого спектра дії у разі розвитку на тлі діареї нейтропенії у тяжкій формі (кількість нейтрофілів < 500 клітин/мм<sup>3</sup>).

Окрім лікування антибіотиками рекомендується госпіталізація з метою проведення протидіарейної терапії в наступних випадках:

- при фебрильній діареї;
- тяжкій діареї (яка потребує внутрішньовенної гідратації);
- діареї, що не припиняється через 48 годин після початку лікування високими дозами лопераміду.

Лоперамід не слід призначати профілактично, навіть тим пацієнтам, у яких розвивалася відстрочена діарея в ході попереднього лікування.

Для пацієнтів з вираженою діареєю в анамнезі у наступних циклах лікування рекомендується зменшення дози іринотекану.

### *Гематологія*

Щотижня рекомендується проводити загальний аналіз крові в процесі лікування іринотеканом. Пацієнтам з фебрильною нейтропенією (температура тіла  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  і кількість нейтрофілів < 1,000 клітин/мм<sup>3</sup>) повинно бути невідкладно розпочате внутрішньовенне введення антибіотиків широкого спектра дії в умовах стаціонару.

Пацієнтам з гематологічними проявами у тяжкій формі в анамнезі рекомендують зменшення дози при подальшому введенні даного лікарського засобу.

Існує підвищений ризик виникнення інфекцій і розвитку гематологічної токсичності у пацієнтів з тяжкою діареєю.

### *Пацієнти зі зниженою активністю уридиндифосфатглюкуронозилтрансферази (UGT1A1)*

Уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза (UGT1A1) усуває токсичну дію SN-38 з утворенням глюкуроніду SN-38. Індивідууми з вродженим дефіцитом UGT1A1 (синдром Кріглера-Найяра, жовтяниця 1 і 2 типу або індивідууми, які є гомозиготними для 28-й алелі UGT1A1\* [синдром Гілберта]) знаходяться в зоні підвищеного ризику розвитку токсичності при застосуванні іринотекану. Для таких пацієнтів слід розглянути можливість зменшення початкової дози.

### *Пацієнти з порушеною печінковою функцією*

Слід проводити печінкові проби на тлі лікування і перед початком кожного курсу.

Щотижня слід проводити повний аналіз крові у пацієнтів з рівнем білірубіну, який в 1,5–3 рази перевищує ВМН, через зменшення кліренсу іринотекану, і підвищеного ризику розвитку гематотоксичності у цій групі пацієнтів.

### *Нудота і блювання*

Перед початком курсу лікування іринотеканом рекомендується профілактичне лікування протиблювотними лікарськими засобами. Пацієнтів із відстроченою діареєю, що супроводжується блюванням, слід терміново госпіталізувати для проведення комплексного лікування.

### *Гострий холінергічний синдром*

При появі гострого холінергічного синдрому слід вводити атропіну сульфат (0,25 мг підшкірно) за відсутності клінічних протипоказань. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату у пацієнтів з бронхіальною астмою. Пацієнтам із гострим холінергічним синдромом у тяжкій формі в анамнезі рекомендується профілактичне введення атропіну сульфату з наступним введенням іринотекану.

### *Розлади з боку дихальної системи*

Колагеноз легень, що виявляється як легеневі інфільтрати, не є поширеним захворюванням у процесі лікування іринотеканом. Колагеноз легень може бути летальним. Фактори ризику, можливо, пов'язані з розвитком колагенозу легень, включають застосування пневмотоксичних лікарських засобів, променевої терапії і колонієстимулювальні фактори. Слід ретельно контролювати стан пацієнтів із факторами ризику щодо появи симптомів розладів дихальної системи до початку і в ході лікування іринотеканом.

### *Пацієнти літнього віку*

Через зниження біологічних функцій організму, зокрема зниження печінкової функції у пацієнтів літнього віку, в даній групі слід дотримуватися обережності при виборі дози іринотекану.

### *Пацієнти з непрохідністю кишечника*

Пацієнтам не слід застосовувати іринотекан, доки не буде усунена непрохідність кишечника.

### *Пацієнти з порушеною нирковою функцією*

Дослідження у цій групі пацієнтів не проводилися.

### *Інші*

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

Спостерігались окремі випадки ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії або недостатності кровообігу внаслідок зневоднення організму, пов'язаного з діареєю та/або блюванням, або у разі сепсису.

Під час лікування та принаймні протягом 3 місяців після припинення терапії необхідно застосовувати ефективні заходи контрацепції.

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

Пацієнтів слід попередити про можливу появу запаморочення або розлади зору, які можуть виникати протягом 24 годин після введення іринотекану, тому на тлі терапії іринотеканом необхідно дотримуватися особливої обережності при керуванні автотранспортом або роботі з механізмами у випадку появи даних симптомів.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Не можна виключати взаємодії між іринотеканом і засобами, що спричиняють нервово-м'язову блокаду. Оскільки іринотекан проявляє антихолінестеразну активність, може збільшуватися тривалість нервово-м'язової блокади під дією суксаметонію, а також можлива антагоністична взаємодія щодо нервово-м'язової передачі при одночасному застосуванні з недеполяризуючими міорелаксантами.

Одночасне застосування протисудомних препаратів, які індукують CYP3A (наприклад карбамазепіну, фенобарбіталу або фенітоїну), призводить до зменшення ефективності іринотекану, SN-38, глюкуроніду SN-38 і зниження фармакодинамічного ефекту. Дія подібних антиконвульсантів виявлялася у зменшенні площі під кривою (AUC) SN-38 і глюкуроніду SN-38 на



50 % або більше. Окрім індукції ферментів цитохрому P<sub>450</sub>3A підвищене жовчовиділення і підвищена глюкуронідація можуть впливати на зниження дії іринотекану і його метаболітів.

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 дотримуватися обережності відносно пацієнтів, які одночасно приймають лікарські засоби, що інгібують (наприклад кетоконазол) або індукують (наприклад рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн) за допомогою CYP3A4 метаболізм ліків. Супутнє введення іринотекану з інгібітором/індуктором даного шляху метаболізму може змінювати метаболізм іринотекану, і таких комбінацій слід уникати.

У невеликому фармакокінетичному дослідженні (n = 5), в якому одночасно вводили 350 мг/м<sup>2</sup> іринотекану і 900 мг звіробою (*Hypericum perforatum*), спостерігали зниження концентрації активного метаболіту іринотекану SN-38 у плазмі на 42 %. Звіробій знижує рівні SN-38 у плазмі крові, тому не слід застосовувати препарати звіробою в комбінації з іринотеканом.

Одночасне введення 5-фторурацилу і фолінієвої кислоти в комбінованій схемі лікування не змінює фармакокінетику іринотекану.

Не зареєстровано даних, які свідчили б про те, що цетуксимаб впливає на профіль безпеки іринотекану або навпаки.

Для пацієнтів, у яких спостерігається виражена діарея, лейкоцитопенія або нейтропенія при застосуванні комбінації бевацизумабу та іринотекану, слід проводити корекцію дози іринотекану.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Іринотекан - напівсинтетичне похідне камптотецину. Він є антинеопластичним засобом, який діє як специфічний інгібітор комплексу топоізомерази I-ДНК. У більшості тканин іринотекан метаболізується карбоксилестеразою до активного метаболіту SN-38, який перевершує за своєю активністю іринотекан по відношенню до очищеної топоізомерази I і являє собою засіб з більш вираженою цитотоксичною дією, ніж іринотекан, при дії на деякі лінії клітин пухлин. Інгібування комплексу ДНК-топоізомерази I іринотеканом або SN-38 викликає пошкодження одноланцюгової ДНК, що перешкоджає реплікації ДНК і відповідає за цитотоксичність. Доведено, що цитотоксична активність залежить від часу і є специфічною до S-фази мітозу.

Окрім протипухлинної активності, найбільш значущим фармакологічним ефектом іринотекану є інгібування ацетилхолінестерази.

### *Фармакокінетика.*

Після внутрішньовенної інфузії в дозі 100–750 мг/м<sup>2</sup> протягом 30 хвилин один раз на 3 тижні іринотекан демонстрував двофазовий або трифазовий профіль елімінації. Середній кліренс іринотекану в плазмі становив 15 л/год/м<sup>2</sup>, об'єм розподілу в рівноважному стані (V<sub>ss</sub>) - 157 л/м<sup>2</sup>. 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 із середнім кінцевим періодом напіввиведення 13,8 години.

Зв'язування з білками плазми для іринотекану і SN-38 *in vitro* становило приблизно 65 % і 95 % відповідно.

Більше 50 % дози іринотекану, введеного внутрішньовенно, виводиться в незміненому вигляді, причому, 33 % виводиться з калом, в основному через жовч, а 22 % - із сечею.

Кліренс іринотекану зменшується приблизно на 40 % у пацієнтів з білірубінемією, де рівень білірубину перевищує ВМН в 1,5–3 рази. У таких пацієнтів доза іринотекану 200 мг/м<sup>2</sup> призводить до експозиції препарату в плазмі, яка порівнянна з такою при дозі 350 мг/м<sup>2</sup> у хворих на рак з нормальними параметрами функції печінки.

**Фармацевтичні характеристики.****Основні фізико-хімічні властивості:**

прозорий розчин жовтого кольору.

**Несумісність.**

Даний лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

**Термін придатності.** 2 роки.**Розведений лікарський засіб (розчин для інфузій):**

Після розведення 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози продемонстрована хімічна і фізична стабільність при застосуванні протягом 6 годин в умовах зберігання при кімнатній температурі (приблизно 25 °С) і неясковому освітленні або 48 годин при зберіганні в холодильнику (приблизно при 2-8 °С).

З мікробіологічної точки зору розчин слід використовувати негайно. Якщо розчин не використовується негайно, відповідальність за тривалість та умови його зберігання несе споживач, зазвичай розчин повинен зберігатися не довше 6 годин при кімнатній температурі або 24 години при 2-8 °С, якщо тільки розведення не виконують в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці, що захищає від світла. Не заморожувати.

**Упаковка.**

По 2 мл, 5 мл або 15 мл у скляному флаконі типу I; по 1 флакону у пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

медак ГмбХ.

**Місцезнаходження.**

Феландштрассе 3, Д-20354 Гамбург, Німеччина.

**Дата останнього перегляду.**