

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

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.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X19.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Іринотекан – напівсинтетична похідна камптотецину. Це протипухлинний препарат, який є специфічним інгібітором ДНК-топоізомерази I. Під дією карбоксил-естерази у більшості тканин препарат 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 спричиняє пошкодження одного ланцюга ДНК, що блокує реплікаційну вилку та призводить до цитотоксичної дії. Було встановлено, що такий цитотоксичний ефект є залежним від часу та специфічним до S-фази клітинного циклу.

In vitro не було виявлено, щоб іринотекан та SN-38 значною мірою розпізнавалися Р-глікопротеїном, мультирезистентним білком, та чинили цитотоксичну дію на клітинні лінії, резистентні до впливу доксорубіцину та вінбластину.

Більш того, іринотекан має широкий спектр протипухлинної активності *in vivo* проти моделей пухлин у мишей (аденокарцинома протоки підшлункової залози P03, аденокарцинома молочної залози MA16/C, аденокарциноми товстої кишки C38 та C51) та ксенотрансплантатів пухлин людини (аденокарцинома товстої кишки Co-4, аденокарцинома молочної залози Mx-1, аденокарциноми шлунка ST-15 та ST-16). Іринотекан також ефективний проти пухлин, що експресують Р-глікопротеїн, мультирезистентний білок (вінкристин- та доксорубіцинрезистентні лейкемії P 388).

Крім протипухлинної активності препарату Іринотекан медак, найбільш значущою фармакологічною дією іринотекану є пригнічення активності ацетилхолінестерази.

Фармакокінетика/фармакодинаміка.

Вираженість основних проявів токсичності, що спостерігалися при застосуванні препарату (наприклад лейкопенія та діарея), пов'язані з рівнем експозиції (AUC) діючої речовини та метаболіту SN-38. Була

встановлена значуща кореляція між вираженістю гематологічної токсичності (мінімальні значення, до яких знижувались рівні лейкоцитів та нейтрофілів) або діареї та значеннями AUC для іринотекану та метаболіту SN-38 при монотерапії.

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 різноманітних варіантів інтенсивності метаболізму у групі. І особливий варіант гена UGT1A1 містить поліморфну ділянку в 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 з UGT1A1*28 та/або UGT1A1*6 (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'язку між генотипом UGT1A1 та виникненням діареї внаслідок дії іринотекану не встановлено.

Пацієнтам, що є відомими гомозиготами за алелем UGT1A1*28 та/або UGT1A1*6, 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.

На сьогоднішній день недостатньо клінічних даних для висновку щодо доцільності генотипування пацієнтів за алелями UGT1A1.

Фармакокінетика.

У дослідженні І фази за участю 60 пацієнтів, які отримували іринотекан у дозах від 100 до 750 мг/м² у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні, спостерігається дво- або трифазова плазмова елімінація іринотекану. Середній кліренс іринотекану в плазмі становив 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 із середнім кінцевим періодом напіввиведення 13,8 години.

Наприкінці інфузії при введенні рекомендованої дози 350 мг/м² поверхні тіла середні значення максимальної концентрації у плазмі становили 7,7 мкг/мл для іринотекану та 56 г/мл для SN-38, а середні значення площі під фармакокінетичною кривою (AUC) становили 34 мкг•год/мл та 451 нг•год/мл відповідно. Для SN-38 зазвичай характерні виражені індивідуальні зміни фармакокінетичних характеристик.

Аналіз популяційної фармакокінетики іринотекану був проведений у вибірці 148 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. Ці пацієнти отримували іринотекан у різних дозах та за різними схемами дозування у дослідженнях ІІ фази. Фармакокінетичні параметри, встановлені за допомогою трикамерної моделі, були подібними до параметрів, отриманих під час досліджень І фази. Результати всіх досліджень свідчать, що експозиція іринотекану (CPT-11) та SN-38 зростає пропорційно дозі CPT-11. Фармакокінетика цих сполук не залежить від кількості попередніх циклів лікування та схеми дозування.

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

Дослідження балансу маси та метаболізму іринотекану, міченого ізотопом ¹⁴C, продемонстрували, що більш ніж 50 % дози, введеної внутрішньовенно, виводиться в незміненому вигляді, причому, 33 % виводиться з калом, в основному з жовчю, а 22 % – із сечею.

Кожен з 2-х нижчезазначених шляхів метаболізму забезпечує перетворення мінімум 12 % дози:

- гідроліз під дією карбоксилестерази з утворенням активного метаболіту SN-38, що виводиться з організму переважно за рахунок глюкуронізації з подальшим виведенням глюкуронового кон'югата через печінку та нирками (менш ніж 0,5 % дози іринотекану). Вважають, що SN-38-глюкуронід у подальшому зазнає гідролізу у кишковому тракті;

- окислення за допомогою цитохромів P450 3A призводить до розриву зовнішнього піперидинового кільця з утворенням похідної амінопептатоевої кислоти та похідного первинного аміну.

Незмінений іринотекан становить основну фракцію препарату у плазмі крові. Іншими складовими, у порядку зниження їх об'ємної частки є похідна амінопептатоевої кислоти, SN-38-глюкуронід та SN-38. Лише SN-38 чинить значущу цитотоксичну дію.

Кліренс іринотекану зменшується приблизно на 40 % у пацієнтів з білірубінемією, у яких рівень білірубіну перевищує ВМН в 1,5–3 рази. У таких пацієнтів доза іринотекану 200 мг/м² призводить до експозиції препарату в плазмі, яка порівнянна з такою при дозі 350 мг/м² у хворих на рак з нормальними параметрами функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування поширеного колоректального раку:

- у комбінації з 5-фторурацилом та фолінієвою кислотою у пацієнтів, які не отримували попередньої хіміотерапії для лікування поширеного захворювання;
- як монотерапія у пацієнтів, для яких встановлений режим лікування із застосуванням 5-фторурацилу виявився неефективним.

У комбінації з цетуксимабом Іринотекан медак застосовують для лікування метастатичного колоректального раку з диким типом гена KRAS, що експресує рецептори епідермального фактора росту, у пацієнтів, які раніше не отримували лікування з приводу метастатичного раку або для яких цитотоксичне лікування із застосуванням іринотекану виявилось неефективним.

У комбінації з 5-фторурацилом, фолінієвою кислотою та бевацизумабом Іринотекан медак застосовують як терапію першої лінії пацієнтам із метастатичними карциномами товстої або прямої кишки.

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

Протипоказання.

- Хронічні запальні захворювання кишечника та/або обструкція кишечника;
- наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості до іринотекану гідрохлориду тригідрату або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- період годування груддю;
- рівень білірубіну у крові, що у 3 рази перевищує верхню межу норми;
- тяжка недостатність кісткового мозку;
- загальний стан хворого > 2 (за класифікацією ВООЗ);
- супутнє застосування звіробою.

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

Особливі заходи безпеки.

Як і при застосуванні інших антинеопластичних засобів, слід дотримуватися запобіжних заходів щодо безпечного поводження з препаратом Іринотекан медак при розведенні і застосуванні. Під час роботи з даним лікарським засобом слід використовувати захисні окуляри, маску і рукавички.

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

Приготування розчину для внутрішньовенного введення.

Розчин препарату Іринотекан 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.

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.

Результати декількох досліджень продемонстрували, що одночасне застосування протисудомних препаратів-індукторів CYP3A (таких як карбамазепін, фенobarбітал або фенітоїн) знижує рівень експозиції іринотекану, SN-38 та SN-38-глюкуроніду та призводить до зменшення фармакодинамічного ефекту. Дія таких протисудомних препаратів полягала у зниженні AUC для SN-38 та SN-38-глюкуроніду на 50 % чи навіть більше. Крім індукції цитохрому P450 3A, зниження рівня експозиції іринотекану та його метаболітів може бути обумовлене також посиленою глюкуронізацією та більш інтенсивним виведенням з жовчю.

У результаті дослідження було встановлено, що одночасне застосування кетоконазолу призводило до зниження AUC метаболіту APC на 87%, а AUC метаболіту SN-38 знижувалась на 109% порівняно із застосуванням іринотекану як монотерапії.

Слід бути обережними при сумісному застосуванні лікарських засобів, які є інгібіторами (кетоконазол) або індукторами (рифампіцин, карбамазепін, фенobarбітал або фенітоїн) препаратів, що метаболізуються системою цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування іринотекану з інгібіторами або індукторами цього метаболічного процесу може порушувати метаболізм іринотекану, тому такого поєднання препаратів слід уникати. У невеликому дослідженні фармакокінетики (n = 5), де іринотекан у дозі 350 мг/м² поверхні тіла вводили у комбінації зі звіробієм (*Hypericum perforatum*) у дозі 900 мг, спостерігалось зниження концентрації SN-38, активного метаболіту іринотекану, у плазмі крові на 42 %.

Звіробій знижує рівень SN-38 у плазмі крові. Тому не слід застосовувати звіробій одночасно з іринотеканом.

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

Атазанавіру сульфат. Одночасне застосування іринотекану з атазанавіру сульфатом (потужний інгібітор CYP3A4 та UGT1A1) може підвищувати системну експозицію активного метаболіту іринотекану SN-38. Лікарям слід враховувати таку можливість при одночасному призначенні цих препаратів.

Взаємодії, властиві для усіх цитотоксичних препаратів.

У пацієнтів з пухлинами існує підвищений ризик розвитку тромбоемболічних явищ. Тому таким пацієнтам зазвичай застосовують антикоагулянти. За наявності показань до застосування

антикоагулянтів-антагоністів вітаміну К необхідно частіше, ніж звичайно, 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 хіміотерапевтичних препаратів.

Одночасне застосування протипоказане.

- Вакцина проти жовтої гарячки – ризик розвитку генералізованої реакції на вакцину із летальним наслідком.

Одночасне застосування не рекомендоване:

- Живі атенуйовані вакцини (за винятком вакцини проти жовтої гарячки) – ризик розвитку системних захворювань з можливим летальним наслідком (наприклад інфекційних захворювань). Такий ризик збільшується у пацієнтів із пригніченим імунітетом внаслідок основного захворювання. Слід застосовувати інактивовані вакцини, якщо вони існують (поліомієліт).

- Фенітоїн – ризик загострення судом внаслідок зниження інтенсивності поглинання фенітоїну у травному тракті під впливом цитотоксичного препарату; ризик посилення токсичності внаслідок зростання інтенсивності печінкового метаболізму під впливом фенітоїну.

Застосовувати з обережністю.

Циклоспорин та такролімус – ризик надмірного пригнічення імунної системи з ризиком розвитку проліферації лімфоцитів.

Інформації про вплив цетуксимабу на профіль безпеки іринотекану або про аналогічний вплив іринотекану на цетуксимаб немає.

У ході одного дослідження концентрації іринотекану були однаковими у пацієнтів, які отримували тільки іринотекан/5-ФУ/ФК і іринотекан/5-ФУ/ФК у комбінації з бевацизумабом. У підгрупі пацієнтів (чисельністю приблизно 30 осіб на групу лікування) проводили аналіз концентрації активного метаболіту іринотекану (SN-38) у плазмі крові. Концентрація SN-38 була в середньому на 33 % більшою у пацієнтів, які отримували іринотекан/5-ФУ/ФК у комбінації з бевацизумабом, порівняно з такою у пацієнтів, які отримували іринотекан/5-ФУ/ФК як монотерапію. Через високу міжособистісну варіабельність показників та обмеженість вибірки не можна точно встановити, чи пов'язане підвищення концентрації SN-38 з бевацизумабом. У групі лікування, що отримувала бевацизумаб, відзначалося незначне збільшення діареї та лейкопенії. Пацієнтам, які застосовували іринотекан/5-ФУ/ФК у комбінації з бевацизумабом, частіше доводилось знижувати дозу іринотекану.

Для пацієнтів, у яких спостерігається виражена діарея, лейкоцитопенія або нейтропенія при застосуванні комбінації бевацизумабу та іринотекану, слід коригувати дозу іринотекану.

Особливості застосування.

Застосовувати Іринотекан медак слід виключно у відділенні, що спеціалізується на проведенні цитотоксичної хіміотерапії. Цей препарат слід застосовувати виключно під контролем лікаря із досвідом проведення протиракового хіміотерапевтичного лікування.

З огляду на характер та частоту розвитку побічних реакцій у нижчезазначених випадках Іринотекан медак необхідно застосовувати лише після оцінки співвідношення очікуваної користі та можливих ризиків від лікування:

- для лікування пацієнтів із факторами ризику, зокрема пацієнтів із показником загального стану за індексом ВООЗ, що дорівнює 2;

- 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 ретельне спостереження в умовах стаціонару.

При застосуванні іринотекану гідрохлориду як засобу монотерапії схема дозування його становить один раз на 3 тижні. Однак схему дозування один раз на тиждень можна застосовувати пацієнтам, які

потребують подальшого ретельного спостереження або які мають ризик виникнення тяжкої нейтропенії.

Відстрочена діарея.

Слід попередити пацієнтів про можливий ризик розвитку відстроченої діареї, що виникає більш ніж через 24 години після застосування препарату Іринотекан медак та в будь-який момент до початку нового циклу лікування. При монотерапії медіана розвитку першого епізоду рідких випорожнень становила 5 днів з моменту введення препарату Іринотекан медак. Пацієнти повинні не зволікаючи повідомити лікарю про розвиток діареї та негайно розпочати відповідну терапію.

До групи підвищеного ризику розвитку діареї належать пацієнти, які раніше отримували променеви терапію ділянки живота або таза, пацієнти, у яких на вихідному рівні має місце гіперлейкоцитоз, пацієнти з індексом стану здоров'я ≥ 2 та жінки. За відсутності належного лікування діарея може становити загрозу для життя, особливо якщо вона супроводжується нейтропенією.

Після першого епізоду рідких випорожнень пацієнту слід негайно розпочинати прийом великої кількості рідини, що містить електроліти, та проводити відповідне протидіарейне лікування. Проводити протидіарейне лікування необхідно у відділенні, де пацієнту вводили Іринотекан медак. Після виписки з лікарні пацієнту слід отримати призначені препарати, щоб мати можливість почати лікування діареї одразу після її виникнення. Крім того, пацієнти повинні повідомити про виникнення діареї лікарю відділення, в якому пацієнту вводили Іринотекан медак.

Рекомендоване на сьогодні протидіарейне лікування полягає у застосуванні великих доз лопераміду (4 мг на перше застосування та по 2 мг через кожні 2 години). Лікування слід проводити протягом 12 годин після останнього епізоду рідких випорожнень. Схема лікування не підлягає модифікації. Лоперамід у таких дозах ні в якому разі не слід застосовувати довше ніж 48 годин у зв'язку з ризиком розвитку паралітичної кишкової непрохідності; водночас лікування не повинно тривати менше ніж 12 годин.

Якщо діарея супроводжується тяжкою нейтропенією (кількість нейтрофілів менше 500 клітин/мм³), додатково до протидіарейного лікування слід з профілактичною метою застосовувати антибіотики широкого спектра.

Додатково до застосування антибіотиків для лікування діареї рекомендовано госпіталізувати пацієнтів, якщо:

- діарея супроводжується гарячкою;
- діарея тяжкого ступеня (пацієнту необхідно проводити регідратацію внутрішньовенним шляхом);
- діарея зберігається протягом 48 годин після початку лікування високими дозами лопераміду.

Лоперамід не слід застосовувати з профілактичною метою пацієнтам, у яких протягом попередніх циклів лікування розвивалась відстрочена діарея.

Пацієнтам із діареєю тяжкого ступеня рекомендовано знизити дозу в подальших циклах лікування.

Гематологія.

Щотижня рекомендується проводити загальний аналіз крові в процесі лікування іринотеканом. Пацієнтам з фебрильною нейтропенією (температура тіла $> 38^{\circ}\text{C}$ і кількість нейтрофілів ≤ 1000 клітин/мм³) потрібно невідкладно розпочати внутрішньовенне введення антибіотиків широкого спектра дії в умовах стаціонару.

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

Існує підвищений ризик виникнення інфекцій і розвитку гематологічної токсичності у пацієнтів з тяжкою діареєю. Таким пацієнтам необхідно проводити клінічний аналіз крові.

Порушення з боку печінки.

Слід проводити печінкові проби протягом лікування і перед початком кожного курсу.

Щотижня слід робити повний аналіз крові пацієнтам з рівнем білірубіну, який в 1,5–3 рази перевищує верхню межу норми (ВМН), у зв'язку зі зменшенням кліренсу іринотекану, і підвищенням ризику розвитку гематотоксичності.

Нудота і блювання.

Перед початком курсу терапії 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 (рання діарея у комбінації з іншими симптомами, такими як підвищена пітливість, спазми у животі, міоз та підвищене слиновиділення) слід вводити атропіну сульфат (0,25 мг підшкірно) за відсутності клінічних протипоказань. Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам з бронхіальною астмою. Пацієнтам із гострим холінергічним синдромом у тяжкій формі в анамнезі рекомендується профілактичне введення атропіну сульфату з подальшим введенням іринотекану.

Розлади з боку дихальної системи.

Інтерстиціальна хвороба легенів, що виявляється як легеневі інфільтрати, не є поширеним явищем у разі лікування іринотеканом. Інтерстиціальна хвороба легенів може призводити до летального наслідку. Фактори ризику, можливо пов'язані з розвитком інтерстиціальної хвороби легенів, 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.

Екстравазація.

Хоча іринотекан не належить до препаратів, що призводять до утворення шкірних пухирців, проте слід уникати екстравазації та спостерігати за ділянкою інфузії, щоб своєчасно помітити ознаки запалення. У разі появи екстравазації рекомендовано промити ділянку інфузії та прикласти лід.

Пацієнти літнього віку.

У зв'язку з більшою частотою зниження біологічних функцій організму, зокрема зниження печінкової функції, слід дотримуватися обережності при підборі дози іринотекану пацієнтам літнього віку.

Хронічні запальні захворювання кишечника та/або обструкція кишечника.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Дослідження у цій групі пацієнтів не проводилися.

Розлади з боку серцево-судинної системи.

Після лікування іринотеканом спостерігалися випадки ішемічних уражень міокарда, головним чином при наявності в анамнезі серцево-судинних розладів, факторів ризику появи захворювань серця або після цитотоксичної хіміотерапії.

Таким чином, слід ретельно контролювати стан пацієнтів з відомими факторами ризику, а також мінімізувати усі змінні фактори ризику (наприклад паління, артеріальна гіпертензія та гіперліпідемія).

Вплив імунодепресантів/підвищена схильність до інфекцій

Введення живих або ослаблених живих вакцин пацієнтам, імунітет яких пригнічений хіміотерапевтичними засобами, в тому числі іринотеканом, призводить до серйозних або летальних інфекцій. Слід уникати вакцинації живими вакцинами пацієнтів, які отримують іринотекан. Дозволяється застосовувати неживі або інактивовані вакцини, однак реакція на такі вакцини може бути ослаблена.

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.

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 використовувати ефективні засоби контрацепції.

Слід уникати застосування іринотекану в комбінації з потужними інгібіторами (такими як кетоконазол) або індукторами (такими як рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, звіробій) СУРЗА4, оскільки таке поєднання може змінити метаболізм іринотекану.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дотепер не зареєстровано даних щодо застосування іринотекану вагітним жінкам. В експериментальних дослідженнях на тваринах іринотекан продемонстрував ембріотоксичну і тератогенну дію. Тому, згідно з результатами досліджень механізму дії препарату на організм тварин, жінкам не слід застосовувати іринотекан під час вагітності, крім випадків нагальної потреби. Переваги лікування та можливі ризики для плода потрібно зважувати у кожному окремому випадку.

Жінки репродуктивного віку. 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.

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

Вплив на репродуктивну функцію. Інформація стосовно впливу іринотекану на репродуктивну функцію людини відсутня. У дослідженнях на тваринах було документально зареєстровано вплив іринотекану на репродуктивну функцію потомства тварин.

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

Пацієнтів слід попередити про можливу появу запаморочення або розладів зору протягом 24 годин після введення іринотекану, тому на тлі терапії іринотеканом необхідно дотримуватися особливої обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами у разі появи таких симптомів.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для лікування виключно дорослих. Після розведення розчин іринотекану для інфузій вводять у периферичну або центральну вену.

Монотерапія (для пацієнтів, які раніше одержували лікування).

Рекомендована доза іринотекану становить 350 мг/м², її вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 30–90 хвилин кожні 3 тижні.

Комбіноване лікування (для пацієнтів, які раніше не одержували лікування).

Ефективність та безпеку застосування препарату у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) та фолінієвою кислотою (ФК) оцінювали за нижчезазначеною схемою дозування.

Іринотекан/5-ФУ/ФК 1 раз на 2 тижні.

Рекомендована доза іринотекану становить 180 мг/м² 1 раз на 2 тижні як внутрішньовенна інфузія протягом 30–90 хвилин, після чого вводять фолінієву кислоту 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 цього лікарського засобу.

Підбір дози.

Іринотекан слід вводити після повного зникнення всіх побічних ефектів згідно зі шкалою 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, потрібно бути зменшити 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 застосуванням препарату.

При появі нижчезазначених побічних ефектів дозу іринотекану та/або 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 рівнів токсичності і пропасниця 2-4-го рівнів токсичності), тромбоцитопенія і лейкопенія (4-й рівень токсичності));
- негематологічні симптоми токсичності (3-4-го рівнів).

Слід дотримуватися рекомендацій з коригування дози цетуксимабу при його застосуванні в комбінації з іринотеканом згідно з інформацією, наведеною в інструкції для застосування цього лікарського засобу.

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

Пацієнтам віком від 65 років при застосуванні іринотекану та капецитабіну рекомендується знижувати дозу капецитабіну до 800 мг/м² поверхні тіла 2 рази на добу згідно з інструкцією для медичного застосування капецитабіну. Див. також рекомендації щодо зміни дози комбінації препаратів, що наведені в інструкції для медичного застосування капецитабіну.

Тривалість лікування.

Лікування іринотеканом медак необхідно продовжувати доти, доки існує об'єктивне прогресування захворювання або недопустимі симптоми токсичності.

Спеціальні групи пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Монотерапія

Пацієнтам з індексом загального стану ≤ 2 початкову дозу препарату Іринотекан медак 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 і протромбіним часом більше 50 % зменшується кліренс іринотекану, тому збільшується ризик гематотоксичності. Тому цій групі пацієнтів необхідно щотижнево проводити повний аналіз крові.

- Для пацієнтів із рівнем білірубину, що перевищує ВМН в $\leq 1,5$ рази, рекомендована доза іринотекану становить 350 мг/м².
- Для пацієнтів із рівнем білірубину, що перевищує ВМН в 1,5–3 рази, рекомендована доза іринотекану становить 200 мг/м².
- Пацієнтам з рівнем білірубину, що перевищує ВМН в > 3 рази, не слід застосовувати іринотекан.

Комбіноване лікування

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 пацієнтів літнього віку не проводилися. З обережністю слід підбирати дозу у кожному конкретному випадку через природне зниження біологічних функцій. Ця група пацієнтів потребує більш пильного спостереження.

Діти.

Іринотекан призначають тільки дорослим.

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 були нейтропенія тяжкого ступеня та діарея тяжкого ступеня. Відомого антидоту до препарату Іринотекан медак не існує. Слід проводити максимально інтенсивне підтримуюче лікування, щоб запобігти зневодненню внаслідок діареї та щоб вилікувати можливі інфекційні ускладнення.

Побічні реакції.

Описані у цьому розділі побічні реакції стосуються до іринотекану. Інформація щодо впливу цетуксимабу на профіль безпеки іринотекану або про аналогічний вплив іринотекану на цетуксимаб відсутня. Додаткові побічні реакції, що були зареєстровані при одночасному застосуванні іринотекану з цетуксимабом, відповідали таким побічним реакціям, що очікувалися при застосуванні цетуксимабу (наприклад акнеподібні висипання 88 %). Для отримання додаткової інформації щодо побічних реакцій при комбінованому застосуванні іринотекану та цетуксимабу див. інструкцію для медичного застосування цетуксимабу.

Інформацію про небажані реакції на іринотекан у комбінації з бевацизумабом див. у інструкції для медичного застосування бевацизумабу.

Небажані реакції на препарат, про які повідомлялось у пацієнтів, яких лікували капецитабіном у комбінації з іринотеканом, на додачу до тих, що спостерігалися при застосуванні капецитабіну як монотерапії, або тих, що мали більш високу частоту порівняно із застосуванням капецитабіну як монотерапії, включають: *дуже часто (усі ступені)*: тромбоз/емболія; *часто (усі ступені)*: реакція гіперчутливості, серцева ішемія/інфаркт; *часто (III та IV ступені)*: фебрильна нейтропенія. Повну інформацію про небажані реакції на капецитабін див. у інструкції для медичного застосування капецитабіну.

Небажані реакції на препарат III та IV ступеня, про які повідомлялось у пацієнтів, яких лікували капецитабіном у комбінації з іринотеканом та бевацизумабом, на додачу до тих, що спостерігалися при застосуванні капецитабіну як монотерапії або тих, що мали більш високу частоту порівняно з застосуванням капецитабіну як монотерапії, включають: *часто (III та IV ступені)*: нейтропенія, тромбоз/емболія, гіпертензія та серцева ішемія/інфаркт. Повну інформацію про небажані реакції на капецитабін і бевацизумаб див. у відповідній інструкції для медичного застосування капецитабіну та бевацизумабу.

Повідомлялося про такі небажані реакції, можливо або імовірно пов'язані із терапією іринотеканом, у 765 пацієнтів при застосуванні в рекомендованій дозі 350 мг/м² як монотерапії та у 145 пацієнтів, яким іринотекан застосовували у комбінації із 5ФУ/ФА 1 раз на 2 тижні та в рекомендованій дозі 180 мг/м². Найчастіші дозолімітуючі небажані ефекти – відстрочена діарея (що виникає через більш ніж 24 години після введення), нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія.

Побічні ефекти приведені в таблиці нижче з урахуванням частоти:

- дуже поширені (> 1/10);
- поширені (≥ 1/100 до < 1/10);

- непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$);
- рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$);
- дуже рідкісні ($< 1/10000$); невідомо (не можуть бути оцінені з наявних даних).

Частота	Побічні ефекти
З боку травної системи	
<i>Дуже поширені</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Виражена відстрочена діарея. • Виражена нудота і блювання при монотерапії.
<i>Поширені</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Виражена нудота і блювання при комбінованому лікуванні. • Випадки зневоднення організму (пов'язані з діареєю та/або блюванням). • Запор, пов'язаний із застосуванням іринотекану та/або лоперамиду.
<i>Не поширені</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Були зафіксовані випадки псевдомембранозного коліту, один з яких був задокументований як бактеріологічний (<i>Clostridium difficile</i>). • Ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія або серцево-судинна недостатність як результат зневоднення, пов'язаного з діареєю та/або блюванням. • Обструкція кишечника, кишкова непрохідність чи шлунково-кишкова кровотеча.
<i>Рідкісні</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Коліт, включаючи запалення сліпої кишки (тифліт), ішемічний і виразковий коліт. • Перфорація кишечника. • Інші легкі побічні ефекти включають анорексію, біль у ділянці живота і мукозит. • Симптоматичний або асимптоматичний панкреатит.
<i>Невідомо</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Порушення з боку прямої кишки.
З боку серцево-судинної системи	
<i>Рідкісні</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Артеріальна гіпертензія під час або після інфузії.
<i>Невідомо</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Серцево-судинні порушення (стенокардія, зупинка серця, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, порушення периферичного кровообігу, порушення з боку судин) та тромбоемболічні захворювання (тромбоз артерій, інфаркт мозку, порушення мозкового кровообігу, тромбоз глибоких вен, емболія судин нижніх кінцівок, емболія легеневої артерії, тромбоз, раптова смерть).
З боку крові і лімфатичної системи	
<i>Дуже поширені</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Нейтропенія (оборотна і не кумулятивна). • Анемія. • Тромбоцитопенія при комбінованому лікуванні. • Розвиток інфекції при монотерапії.
<i>Поширені</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Фебрильна нейтропенія. • Розвиток інфекції при комбінованому лікуванні. • Розвиток інфекції, що супроводжується нейтропенією у тяжкій формі, яка призвела до смерті в трьох випадках. • Тромбоцитопенія при монотерапії.
<i>Дуже рідкісні</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Один випадок периферичної тромбоцитопенії з антитромбоцитарними антитілами.
З боку шкіри і підшкірних тканин	
<i>Дуже поширені</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Алопеція (оборотна).
<i>Непоширені</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Незначні шкірні реакції.

Загальні розлади і реакції в місці введення	
<i>Дуже поширені</i>	• Гарячка за відсутності інфекції і без супутньої вираженої нейтропенії при монотерапії.
<i>Поширені</i>	• Гарячка за відсутності інфекції і без супутньої вираженої нейтропенії у разі комбінованого лікування. • 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). • Астенія.
<i>Непоширені</i>	• Реакції в місці введення інфузії.
<i>Невідомо</i>	• Порушення ходи.
Лабораторні показники	
<i>Дуже поширені</i>	• При комбінованому лікуванні спостерігали короткочасне підвищення рівнів (1 та 2 ступеня тяжкості) трансаміназ, лужної фосфатази або білірубіну в сироватці крові за відсутності прогресуючих метастазів печінки.
<i>Поширені</i>	• При монотерапії спостерігали короткочасне, від легкого до помірного підвищення рівнів або трансаміназ, лужної фосфатази або білірубіну в сироватці крові за відсутності прогресуючих метастазів печінки. • При комбінованому лікуванні – короткочасне підвищення в сироватці рівня білірубіну 3 ступеня. • Короткочасне, від легкого до помірного підвищення рівня креатиніну в сироватці крові.
<i>Рідкісні</i>	• Гіпокаліємія і гіпонатріємія.
<i>Дуже рідкісні</i>	• Підвищення рівнів амілази та/або ліпази.
<i>Невідомо</i>	• Зниження маси тіла, підвищення рівнів гама-глутамілтранспептидази.
З боку дихальної, торакальної та медіастинальної систем	
<i>Непоширені</i>	• Інтерстиціальна хвороба легенів, що виявляється як легеневі інфільтрати. • Раннім проявом є диспное.
<i>Невідомо</i>	• Гикавка.
З боку імунної системи	
<i>Непоширені</i>	• Слабкі алергічні реакції.
<i>Рідкісні</i>	• Анафілактичні/анафілактоїдні реакції.
Інфекції та інвазії	
<i>Не поширені</i>	• Ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія або серцева недостатність і недостатність кровообігу спостерігається у пацієнтів, у яких розвивався сепсис.
<i>Невідомо</i>	• Інфекційні захворювання сечовивідних шляхів, кандидоз травного тракту.
З боку кістково-м'язової системи і розлади сполучної тканини	
<i>Рідкісні</i>	• Ранні прояви, наприклад посмикування м'язів або судоми і парестезія.
З боку нервової системи	
<i>Дуже рідкісні</i>	• Короткочасні розлади мовлення.
<i>Невідомо</i>	• Сплутаність свідомості, головний біль, непритомність.
Розлади метаболізму і живлення	
<i>Дуже рідкісні</i>	• Синдром лізису пухлини.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
<i>Невідомо</i>	• Біль у молочних залозах.

Розлади шлунково-кишкового тракту.

Відстрочена діарея.

Діарея, що виникає більш ніж через 24 години після застосування препарату, є проявом токсичності, що лімітує дозу препарату Іринотекан медак.

Монотерапія. Діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 20 % пацієнтів, які дотримувались рекомендацій щодо лікування діареї. Протягом циклів лікування, що піддавались оцінці, діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 14 % пацієнтів. Медіана розвитку першого епізоду рідких випорожнень становила 5 днів з моменту введення препарату Іринотекан медак.

Комбінована терапія. Діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 13,1 % пацієнтів, які дотримувались рекомендацій щодо лікування діареї. Протягом циклів лікування, що піддавались оцінці, діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 3,9 % пацієнтів.

Були описані нечасті випадки розвитку псевдомембранозного коліту, 1 з них отримав бактеріологічне підтвердження (*Clostridium difficile*).

Нудота та блювання.

Монотерапія. Нудота та блювання тяжкого ступеня спостерігалися приблизно у 10 % пацієнтів, які отримували антиблювотні засоби.

Комбінована терапія. Спостерігалася нижча частота розвитку нудоти та блювання тяжкого ступеня (2,1 % та 2,8 % пацієнтів відповідно).

Зневоднення.

Описано випадки зневоднення, що зазвичай було пов'язане з діареєю та/або блюванням. У пацієнтів зі зневодненням, що асоціювалося з діареєю та/або блюванням, відзначалися нечасті випадки ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії або недостатності кровообігу та серцевої діяльності.

Інші розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Випадки розвитку запорів, пов'язаних із застосуванням препарату Іринотекан медак та/або лоперамідю, спостерігалися з такою частотою:

- монотерапія: менш ніж у 10 % пацієнтів;
- комбінована терапія: 3,4 % пацієнтів.

Повідомлялося про нечасті випадки обструкції кишкового тракту, кишкової непрохідності або шлунково-кишкової кровотечі, а також про рідкісні випадки коліту (у тому числі тифліту), ішемічного та виразкового коліту. Повідомлялося про рідкісні випадки перфорації кишечника. Інші реакції легкого ступеня тяжкості включали анорексію, біль у животі та мукозит. Із терапією іринотеканом асоціювалися рідкісні випадки симптоматичного та безсимптомного панкреатиту.

Розлади з боку системи крові.

Нейтропенія є проявом токсичності, що лімітує дозу. Нейтропенія мала оборотний та некумулятивний характер. Медіана досягнення мінімального рівня нейтрофілів становила 8 днів як при монотерапії, так і при комбінованій терапії.

Монотерапія. Нейтропенія спостерігалася у 78,7 % пацієнтів; при цьому у 22,6 % від зазначеної кількості пацієнтів нейтропенія була тяжкого ступеня (рівень нейтрофілів <500 клітин/мм³). Протягом циклів лікування, що піддавались оцінці, у 18 % пацієнтів число нейтрофілів знижувалось нижче рівня 1000 клітин/мм³, а у 7,6 % – нижче рівня 500 клітин/мм³.

Зазвичай повне одужання наступало до 22-го дня.

Про розвиток гарячки з тяжкою нейтропенією повідомлялося у 6,2 % пацієнтів в 1,7 % циклів лікування.

Інфекційні захворювання розвивались приблизно у 10,3 % пацієнтів (2,5 % циклів лікування).

Приблизно у 5,3 % пацієнтів (1,1 % циклів лікування) інфекційні захворювання були пов'язані з тяжкою нейтропенією та у 2 випадках призвели до летального наслідку.

Приблизно для 58,7 % пацієнтів повідомлялося про анемію (у 8 % рівень гемоглобіну був менше ніж 8 г/дл, а у 0,9 % – менше ніж 6,5 г/дл).

У 7,4 % пацієнтів (1,8 % циклів) спостерігалася тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 100000/\text{мм}^3$); у 0,9 % пацієнтів (0,2 % циклів) кількість тромбоцитів знижувалась до $\leq 50000/\text{мм}^3$. Майже у всіх пацієнтів одужання наставало до 22 дня.

Комбінована терапія. Нейтропенія спостерігалася у 82,5 % пацієнтів, при цьому у 9,8 % із зазначеної кількості пацієнтів нейтропенія була тяжкого ступеня (рівень нейтрофілів < 500 клітин/ мм^3).

Протягом циклів лікування, що піддавались оцінці, у 67,3 % пацієнтів число нейтрофілів знижувалось нижче рівня 1000 клітин/ мм^3 , а у 2,7 % – нижче рівня 500 клітин/ мм^3 . Зазвичай повне одужання наставало до 7-8 дня.

У 3,4 % пацієнтів та у 0,9 % циклів лікування виникала гарячка з тяжкою нейтропенією. Інфекційні захворювання розвивалися приблизно у 2 % пацієнтів (0,5 % циклів лікування); приблизно у 2,1 % пацієнтів (0,5 % циклів лікування) інфекційні захворювання були пов'язані з тяжкою нейтропенією та у одному випадку призвели до летального наслідку.

У 97,2 % пацієнтів повідомлялося про анемію (у 2,1 % рівень гемоглобіну був меншим за 8 г/дл). Тромбоцитопенія (< 100000 тромбоцитів/ мм^3) спостерігалася у 32,6 % пацієнтів та у 21,8 % циклах лікування. Випадків тяжкої тромбоцитопенії (рівень тромбоцитів $< 50000/\text{мм}^3$) не спостерігалось.

У постмаркетинговому періоді застосування було отримано повідомлення про 1 випадок розвитку периферичної тромбоцитопенії з утворенням антитіл до тромбоцитів.

Інфекції та інвазії.

У пацієнтів із сепсисом були нечасті випадки ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії або недостатності кровообігу та серцевої діяльності.

Системні розлади та реакції у місці інфузії.

Гострий холінергічний синдром.

Тимчасовий гострий холінергічний синдром тяжкого ступеня спостерігався у 9 % пацієнтів при монотерапії та у 1,4 % пацієнтів при комбінованій терапії. Основними симптомами цього синдрому були рання діарея та 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 Іринотекан медак. Ці симптоми зникали після введення атропіну.

Астенія тяжкого ступеня спостерігалася у 10 % пацієнтів при монотерапії та у 6,2 % пацієнтів при комбінованій терапії. Чітко встановленого причинного взаємозв'язку із застосуванням препарату Іринотекан медак не було. Гарячка за відсутності інфекційного захворювання та супутньої нейтропенії тяжкого ступеня була зареєстрована у 12 % пацієнтів при монотерапії, та у 6,2 % пацієнтів при комбінованій терапії. Реакції в місці інфузії виникали нечасто та були легкого ступеня.

Розлади з боку серця.

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку артеріальної гіпертензії під час інфузії чи після її завершення.

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.

Розлади з боку дихальної системи.

При застосуванні іринотекану випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів, що проявляється у вигляді утворення інфільтратів у легенях, зустрічалися нечасто. Повідомлялося про розвиток такого раннього ефекту, як задишка.

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин.

Оборотна алопеція виникала дуже часто. Нечасто повідомлялося про розвиток шкірних реакцій легкого ступеня.

Розлади з боку імунної системи.

Повідомлялося про розвиток алергічних реакцій легкого ступеня та про рідкісні випадки анафілактичних/анафілактоїдних реакцій.

Розлади з боку кістково-м'язової системи.

Повідомлялося про такі ранні ефекти, як м'язові скорочення або судоми та парестезія.

Результати лабораторних досліджень.

При монотерапії за відсутності прогресуючих метастазів у печінку спостерігалось підвищення рівнів трансаміназ (9,2 % пацієнтів), лужної фосфатази (8,1 % пацієнтів) або білірубину (1,8 % пацієнтів) у сироватці крові. Таке підвищення було легкого або помірного ступеня тяжкості та мало тимчасовий характер.

У 7,3 % пацієнтів спостерігалось тимчасове підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (легкого або помірного ступеня тяжкості).

При комбінованій терапії за відсутності прогресуючих метастазів у печінку спостерігалось підвищення рівнів АЛТ (15 % пацієнтів), АСТ (11 % пацієнтів), лужної фосфатази (11 % пацієнтів) або білірубину (10 % пацієнтів) у сироватці крові. Таке підвищення характеризувалося 1 або 2 ступенем тяжкості та мало тимчасовий характер. Тимчасове підвищення 3 ступеня спостерігалось, відповідно, у 0 %, 0 %, 0 % та 1 % пацієнтів. Випадків підвищення 4 ступеня для будь-якого показника не спостерігалось. Дуже рідко повідомлялося про випадки підвищення активності амілази та/або ліпази.

Повідомлялося про рідкісні випадки гіпокаліємії та гіпонатріємії, що переважно були пов'язані з діареєю та блюванням.

Розлади нервової системи.

У постмаркетинговий період були отримані дуже рідкісні повідомлення про тимчасові розлади мовлення, пов'язані із застосуванням препарату Іринотекан медак. В деяких випадках явище було пов'язане з холінергічним синдромом, що спостерігався під час або невдовзі після інфузії іринотекану.

Звітування про очікувані побічні реакції.

Звітування про очікувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливе. Це дає змогу продовжувати моніторинг балансу користі/ризиків лікарського засобу. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які передбачувані побічні реакції через державні системи звітності.

Термін придатності. 3 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 °C) і неяскравому освітленні або 48 годин при зберіганні в холодильнику (приблизно при 2-8 °C).

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 °C, якщо тільки розведення не виконують в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Не заморожувати.

Несумісність.

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

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 Гезельшафт фюр клініше Шпеціалпрепарате мбХ/Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина/Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany.

Дата останнього перегляду.