

### **Иринотекан-виста описание**

Лекарственное средство: ИРИНОТЕКАН-ВИСТА (IRINOTECAN-VISTA)

Форма выпуска: концентрат д/р-ра д/инф.

Группа: прочие антинеопластические средства

Подгруппа: прочие антинеопластические препараты

Состав: Иринотекан - 20 мг/м (IRINOTECANUM)

### **Склад**

*діюча речовина:* irinotecan;

1 мл концентрату містить 20 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату;

*допоміжні речовини:* сорбіт Е 420, кислота молочна, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева розбавлена, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма** Концентрат для приготування розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний або злегка жовтуватого кольору розчин.

### **Фармакотерапевтична група**

Антинеопластичні засоби. Иринотекан. Код АТХL01X X19.

### **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.* Иринотекан – антинеопластичний засіб, напівсинтетичне похідне камптотецину – алкалоїду камптотеки гострої (*Camptotheca acuminata*), специфічний інгібітор топоізомерази I.

Иринотекан і його активний метаболіт SN-38 зв'язуються з комплексом "топоізомераза I – ДНК" і попереджають реплікацію цих одноланцюгових послідовностей. За результатами останніх досліджень встановлено, що цитотоксичність іринотекану пов'язана з ушкодженням дволанцюгової ДНК у процесі її синтезу, коли фермент реплікації взаємодіє з четвертинним комплексом, утвореним топоізомеразою I, ДНК та іринотеканом або SN-38.

Иринотекан є водорозчинним попередником ліпофільного метаболіту SN-38. SN-38 утворюється з іринотекану шляхом карбоксилестерази опосередкованого карбонатного зв'язування між камптотецином та дипіперидиновим бічним ланцюгом. Як інгібітор топоізомерази I, виділеної з ліній пухлин людини та гризунів, SN-38 приблизно в 1 000 разів потужніший, ніж іринотекан. Аналіз цитотоксичності *in vitro* свідчить, що потужність SN-38 порівняно з іринотеканом варіює від 2 до 2000. Однак показники площі під кривою співвідношення концентрація/час (AUC) у плазмі для SN-38 становлять 2-8 % від таких для іринотекану. І іринотекан, і SN-38 існують в активній лактонній та неактивній гідроксильній аніонній формі. Між цими формами існує рН-залежна рівновага. При цьому кисла рН прискорює

утворення лактону, тоді як лужна рН прискорює утворення гідроксильної аніонної форми.

*Фармакокінетика.* Після внутрішньовенної інфузії в людини концентрація іринотекану у плазмі крові знижується мультиекспоненційно, при цьому середнє значення періоду напіввиведення становить 6 годин. Середнє значення періоду напіввиведення SN-38 становить 10 годин. Середні значення періоду напіввиведення лактонної та гідроксильної аніонної форми іринотекану та SN-38 подібні таким для іринотекану і SN-38 в цілому, оскільки ці форми перебувають у рівновазі.

У діапазоні доз 50-350 мг/м<sup>2</sup> площа під кривою «концентрація–час» (AUC) для іринотекану збільшується лінійно та дозозалежно; AUC для SN-38 збільшується повільніше, ніж підвищується доза. Максимальна концентрація SN-38 досягається через 1 годину після закінчення 90-хвилинної інфузії іринотекану.

Іринотекан помірно зв'язується з білками плазми крові (30-68 %). SN-38 інтенсивно зв'язується з білками плазми крові (приблизно 95 %). Іринотекан та SN-38 переважно зв'язуються з альбуміном.

Метаболічна конверсія іринотекану в активний метаболіт SN-38 опосередкована ферментом карбоксилестеразою і відбувається у печінці. Надалі SN-38 утворює глюкуронідний метаболіт шляхом кон'югації. SN-38-глюкуронід має 1/50-1/100 цитотоксичної активності SN-38 при аналізі на двох лініях клітин *in vitro*. Розподіл іринотекану в людини не повністю вивчено. Екскреція іринотекану з сечею становить 11-20 %, SN-38 – менше 1 %, SN-38-глюкуроніду – 3 %. Кумулятивна екскреція іринотекану і його метаболітів (SN-38 і SN-38-глюкуроніду) з жовчю і сечею протягом 48 годин після введення іринотекану коливається від 25 % (100 мг/м<sup>2</sup>) до 50 % (300 мг/м<sup>2</sup>).

*Фармакокінетика в окремих популяціях*

Особи літнього віку. Дослідження не виявили різниці фармакокінетики іринотекану, SN-38 і SN-38-глюкуроніду в осіб літнього віку і осіб віком до 65 років. Кінцевий термін напіврозпаду іринотекану в осіб віком до 65 років становив 5,5 години, а в осіб віком понад 65 років – 6 годин. AUC<sub>0-24</sub> для SN-38 у пацієнтів віком понад 65 років була на 11 % вище, ніж у пацієнтів молодшого віку. Ця різниця не була статистично достовірною.

Стать. Фармакокінетика іринотекану не залежить від статі.

Раса. Особливості фармакокінетики іринотекану у пацієнтів різних рас не досліджували.

Печінкова недостатність. Кліренс іринотекану знижується у пацієнтів з порушеннями функцій печінки, при цьому концентрації SN-38 зростають. Вираженість цього ефекту залежить від ступеня порушень функцій печінки, визначеного шляхом оцінки концентрацій загального білірубину і трансаміназ у сироватці крові.

Ниркова недостатність. Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику іринотекану не досліджували.

### **Клінічні характеристики**

#### **Показання**

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком:

- у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) та фолінієвою кислотою (ФК) для пацієнтів, які раніше не отримували хіміотерапію;
- монотерапія для хворих, у яких лікування із застосуванням 5-фторурацилу було неефективним.

Іринотекан у комбінації з цетуксимабом показаний для лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, що супроводжується посиленою експресією рецептора епідермального фактора росту (РЕФР), які раніше не отримували хіміотерапію, або після неефективної цитотоксичної терапії, яка включала іринотекан.

Іринотекан у комбінації з 5-фторурацилом, фолінієвою кислотою та бевацизумабом показаний для лікування метастатичного раку товстої і прямої кишки як терапія першої лінії.

У комбінації з капецитабіном (з додаванням бевацизумабу або без нього) іринотекан застосовують як першу лінію терапії пацієнтам із метастатичним колоректальним раком.

#### **Протипоказання**

- Хронічні запальні захворювання кишечника, кишкова непрохідність;
- підвищена чутливість до іринотекану гідрохлориду або до інших інгредієнтів препарату;
- період вагітності або годування груддю;
- гіпербілірубінемія (рівень білірубину в крові у 3 рази перевищує верхню межу норми);
- виражене пригнічення кістково-мозкового кровотворення;
- загальний стан пацієнта > 2 (за класифікацією ВООЗ);
- тяжка нейтропенія (менше  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ );
- сумісне застосування з препаратами звіробою продірявленого.

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 повністю змити водою з милом. Якщо концентрат або приготовлений розчин для інфузій потрапив на слизові оболонки, їх слід негайно промити водою.

#### *Знищення*

Усі матеріали, що використовувалися для розведення і введення препарату, слід знищити відповідно до стандартних процедур для цитостатиків.

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

Не можна виключити взаємодію між іринотеканом і блокаторами нервово-м'язової передачі. Оскільки іринотекан має антихолінестеразну активність, можливе збільшення тривалості нервово-м'язової блокади при застосуванні суксаметонію, також можлива антагоністична взаємодія щодо нервово-м'язової передачі при одночасному застосуванні з недеполяризувальними міорелаксантами.

Такі побічні ефекти іринотекану як мієлосупресія і діарея можуть підсилюватися іншими протипухлинними засобами, що мають подібний профіль токсичності.

Застосування дексаметазону як антиеметичного засобу підвищує імовірність розвитку лімфоцитопенії, однак значних опортуністичних інфекцій і специфічних ускладнень, характерних для лімфоцитопенії, не виникало.

При застосуванні іринотекану у хворих на цукровий діабет або при зниженні толерантності до глюкози визначали гіперглікемію. Можливий розвиток гіперглікемії у деяких пацієнтів внаслідок застосування дексаметазону як антиеметичного засобу.

Проносні засоби, які застосовують протягом терапії іринотеканом, можуть погіршити переносимість препарату або збільшити ступень тяжкості діареї.

Іринотекан може спричинити розвиток вторинної дегідратації внаслідок блювання або діареї, у зв'язку з чим може виникнути необхідність у відміні сечогінних засобів під час лікування іринотеканом або при вираженому блюванні чи діареї.

Одночасне застосування протисудомних препаратів, які індукують СYP3A (наприклад карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн), спричиняє зниження концентрації активного метаболіту SN-38. Необхідно з обережністю призначати лікування антиконвульсантами, неіндукуючими ферментами, принаймні протягом 1 тижня до початку застосування іринотекану.

Кліренс іринотекану значно знижений у пацієнтів, котрі застосовують комбіновану терапію кетоконазолом, обумовлюючи підвищення концентрації SN-38. Застосування кетоконазолу варто припинити за 1

тиждень до початку терапії іринотеканом і не призначати його під час терапії іринотеканом.

Концентрація активного метаболіту SN-38 знижується у пацієнтів, які застосовують іринотекан одночасно з препаратами звіробою (*Hypericum perforatum*). Застосування цих препаратів варто припинити принаймні за 1 тиждень до першого циклу терапії іринотеканом і не призначати їх під час терапії іринотеканом.

Одночасне застосування атазанавіру сульфату, інгібітора CYP3A4 і UGT1A1 може підвищувати системну концентрацію SN-38, активного метаболіту іринотекану. Слід бути обережними при сумісному застосуванні препаратів, відомих як інгібітори (кетоконазол) або індуктори (рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал або фенітон), 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.

Взаємодії, характерні для всіх цитотоксичних препаратів.

У зв'язку з підвищенням ризику виникнення тромбозів у пацієнтів з пухлинними захворюваннями часто використовують антикоагулянти. При наявності показань до призначення антикоагулянтів–антагоністів вітаміну К необхідно частіше, ніж зазвичай, контролювати показник МНВ (Міжнародне нормалізоване 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.

Протипоказане одночасне призначення вакцини проти жовтої лихоманки через ризик розвитку генералізованої реакції на вакцину з летальним наслідком.

Не рекомендовано одночасно призначати:

Живі атенуйовані вакцини (крім вакцини проти жовтої лихоманки) – через ризик виникнення системних захворювань з можливим летальним наслідком (наприклад інфекції). Цей ризик збільшується, якщо у пацієнтів уже має місце пригнічення імунної системи, спричинене основним захворюванням. Слід використовувати інактивовані вакцини, якщо вони існують (поліомієліт).

Фенітоїн – через ризик загострення судом внаслідок зниження інтенсивності поглинання фенітоїну у травному тракті під впливом цитотоксичного препарату або через ризик посилення токсичності внаслідок зростання інтенсивності метаболічного перетворення під впливом фенітоїну.

Застосовувати з обережністю: Циклоспорин, такролімус через ризик надмірного пригнічення імунної системи з ризиком розвитку проліферації лімфоцитів.

Відомості про вплив цетуксимабу на профіль безпечності іринотекану або про аналогічний вплив іринотекану на цетуксимаб відсутні.

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

### **Особливості застосування**

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

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

- лікування пацієнтів з наявністю фактора ризику, зокрема з загальним статусом 2 (за шкалою ВООЗ);
- у поодиноких випадках, коли пацієнти не дотримуються рекомендацій щодо запобігання виникненню побічних ефектів (зокрема при необхідності негайної та тривалої антидіарейної терапії разом з підвищеним вживанням рідини). Такі пацієнти потребують ретельного клінічного контролю.

#### *Пізня діарея.*

Пацієнтам слід повідомити про ризик появи пізньої діареї, яка може виникати більш ніж через 24 години після введення іринотекану та в будь-який час перед наступним циклом. При лікуванні у режимі монотерапії медіанний час розвитку першого епізоду рідких випорожнень складає 5 днів з моменту введення препарату.

Пацієнтам необхідно 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 загрозливою для життя, особливо у тих випадках, коли діарея супроводжується нейтропенією.

При появі першого епізоду рідкого випорожнення пацієнту необхідно призначити часте пиття рідини, 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 менше 0,5 г/л), 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 мала місце у попередніх циклах лікування. Пацієнтам, у яких відзначалася тяжка

діарея, у наступних циклах лікування рекомендується зменшити дозу іринотекану. Рекомендована доза препарату – 125 мг/м<sup>2</sup>, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 90 хв 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів, після чого слід зробити перерву на 2 тижні.

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

#### *Розлади з боку системи крові.*

Протягом лікування іринотеканом рекомендується щотижнево проводити повний аналіз крові. Нейтропенію, що супроводжується пропасницею (температура > 38 °С та кількість нейтрофілів 1 г/л), необхідно терміново лікувати в медичному закладі за допомогою внутрішньовенного введення антибіотиків широкого спектра дії.

Пацієнтам, які мали тяжкі побічні реакції з боку системи крові, при наступному введенні іринотекану рекомендується зменшити його дози.

#### *Печінкова недостатність.*

Дослідження функції печінки слід здійснювати перед початком терапії та перед кожним наступним циклом. Пацієнтам з концентрацією загального білірубину в сироватці крові, що в 1,5-3 рази вище за верхню межу норми, необхідно щотижня проводити повний аналіз крові через зниження кліренсу іринотекану і, отже, підвищення ризику гематотоксичності у цій групі пацієнтів. Препарат не можна призначати пацієнтам, у яких рівень білірубину перевищує верхню межу норми більше як у 3 рази.

#### *Нудота і блювання.*

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

*Гострий холінергічний синдром.*

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.*

Фактори ризику розвитку пульмональних інфільтратів включають застосування пневмотоксичних засобів, променевої терапії та колонієстимулювального фактора. При наявності перелічених факторів ризику слід забезпечити постійний контроль за симптомами з боку дихальної системи до і під час терапії іринотеканом.

*Особи літнього віку.*

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

*Кишкова непрохідність.*

Не слід призначати іринотекан пацієнтам, у яких наявна кишкова непрохідність.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.*

Дослідження у цій групі пацієнтів не проводилися.

*Розлади у роботі серця.*

*Після лікування іринотеканом спостерігався розвиток ішемії міокарда, переважно у пацієнтів з наявними захворюваннями серця, іншими відомими факторами ризику виникнення захворювань серця та у пацієнтів, які раніше отримували цитотоксичну хіміотерапію (див. розділ «Побічні реакції»).*

Отже, пацієнти з відомими факторами ризику потребують ретельного нагляду. Слід вжити заходів для зведення до мінімуму всіх факторів ризику, що піддаються регулюванню (наприклад паління, гіпертонія та гіперліпідемія).

*Вплив імунодепресантів підвищена схильність до інфекцій.*

*Введення пацієнтам з ослабленим внаслідок впливу препаратів хіміотерапії (у тому числі іринотекану), імунітетом живих або живих атенуєваних вакцин може призвести до серйозних інфекцій та навіть до інфекцій з летальним наслідком. Слід уникати проведення вакцинації живими вакцинами пацієнтів, які приймають іринотекан. Дозволяється*



*використання убитих або інактивованих вакцин, проте відповідь на такі вакцини може бути послабленою.*

*Інші.*

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

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

Слід уникати застосування іринотекану у комбінації з потужним інгібітором (наприклад кетоконазол) або індуктором (наприклад рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, звіробій) СYP3A4, оскільки таке поєднання може змінити метаболізм іринотекану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю через високу токсичність.

Жінкам репродуктивного віку слід вживати ефективні заходи для запобігання вагітності протягом лікування та 1 місяця після лікування, а чоловікам – протягом лікування та 3-х місяців після закінчення курсу лікування.

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

Пацієнтів слід попереджати про можливість появи під час лікування іринотеканом запаморочення і зорових розладів, що розвиваються протягом 24 годин, і рекомендувати відмовитися від керування автомобілем та роботи з потенційно небезпечними механізмами, якщо є необхідність у застосуванні препарату.

### **Спосіб застосування та дози**

Призначений для лікування дорослих пацієнтів.

Розчин іринотекану для інфузій вводити у периферичну або центральну вену.

*Приготування до внутрішньовенного введення розчину.*

Подібно до інших препаратів для введення шляхом ін'єкції, розчин препарату Іринотекан-Віста слід готувати з дотриманням вимог асептики. Якщо у флаконі до або після розчинення є помітний преципітат, препарат не можна застосовувати, його слід утилізувати з дотриманням стандартних процедур утилізації цитотоксичних препаратів.

Дотримуючись норм асептики, набрати каліброваним шприцом необхідну кількість концентрованого розчину препарату Іринотекан-Віста з

флакона та ввести дозу в пакет або пляшку об'ємом 250 мл, що містить або 0,9 % розчин натрію хлориду, або 5 % розчин глюкози. Обертаючи контейнер вручну, ретельно перемішати розчин.

#### Рекомендовані дози

*Монотерапія (для пацієнтів, які попередньо лікувалися):* рекомендована доза препарату становить 350 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, яку слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-90 хвилин. При застосуванні іринотекану гідрохлориду як монотерапії схема дозування – 1 раз на 3 тижні. Однак можна застосовувати схему дозування – 1 раз на тиждень – пацієнтам, які мають ризик виникнення тяжкої нейтропенії та потребують подальшого ретельного нагляду.

*Комбінована терапія (для пацієнтів, які попередньо не лікувалися).*

Іринотекану гідрохлорид + 5-ФУ/ФК через кожні 2 тижні: рекомендована доза іринотекану становить 180 мг/м<sup>2</sup>, введених шляхом внутрішньовенної інфузії за період тривалістю 30-90 хвилин 1 раз на 2 тижні з подальшим введенням шляхом інфузії фолієвої кислоти або 5-фторурацилу.

Дози і спосіб застосування цетуксимабу при його одночасному застосуванні з іринотеканом слід визначати за затвердженими схемами лікування.

Зазвичай іринотекан застосовують у таких самих дозах, що і в останніх циклах попередньої схеми з його застосуванням. Іринотекан не слід вводити раніше ніж через 1 годину після завершення інфузії цетуксимабу.

Дози і спосіб застосування бевацизумабу, капецитабіну при його одночасному застосуванні з іринотеканом слід визначати за затвердженими схемами лікування.

#### *Корекція дози:*

Іринотекан слід вводити після зникнення всіх побічних ефектів до рівня токсичності 0 або 1 відповідно до загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку (NCI-CTC) і лише після того, як діарея, зумовлена лікуванням, буде повністю усунена. На початку наступної інфузії дози іринотекану гідрохлориду і 5-ФУ необхідно зменшити залежно від найвищого рівня токсичності, який спостерігався під час попередньої інфузії. У разі необхідності лікування слід відкласти на 1-2 тижні до повного зникнення побічних ефектів, що виникли під час лікування.

Дозу іринотекану гідрохлориду і 5-ФУ необхідно зменшити на 15-20 % при появі таких побічних ефектів:

- гематологічні симптоми токсичності (нейтропенія IV рівня токсичності, нейтропенія, що супроводжується пропасницею

(нейтропенія III-IV рівня токсичності і пропасниця II-IV рівня токсичності), тромбоцитопенія і лейкопенія (IV рівень токсичності);

- не гематологічні симптоми токсичності (III-IV рівень).

*Тривалість лікування:* лікування Іринотеканом необхідно продовжувати до об'єктивного прогресування захворювання або до розвитку ознак неприпустимої токсичності.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.*

*Як монотерапія:* при рівні загального білірубіну в сироватці крові в 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН) у пацієнтів із загальним станом  $\leq 2$  (за класифікацією ВООЗ) необхідно визначити початкову дозу іринотекану гідрохлориду. У таких пацієнтів з гіпербілірубінемією і протромбіновим часом більше 50 % кліренс іринотекану зменшується, і тому ризик гематотоксичності збільшується. Тому у цій популяції необхідно щотижнево контролювати гематологічні показники крові.

- Пацієнтам при концентрації загального білірубіну в сироватці крові в 1,5 разу вище верхньої межі норми рекомендована доза іринотекану становить 350 мг/м<sup>2</sup>.

- Пацієнтам при концентрації загального білірубіну в сироватці крові в 1,5-3 рази вище верхньої межі норми рекомендована доза іринотекану становить 200 мг/м<sup>2</sup>.

- Пацієнтам при концентрації загального білірубіну в сироватці крові в 3 рази вище верхньої межі норми іринотекан не застосовують.

Дані про пацієнтів з порушенням функції печінки, які лікувалися іринотеканом у складі комбінованої терапії, відсутні.

*Пацієнти з порушенням функції нирок.*

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

*Пацієнти літнього віку.*

Спеціальні дослідження фармакокінетики у пацієнтів літнього віку не проводилися. Однак слід з обережністю підбирати дозу у кожному конкретному випадку через зниження біологічних функцій. Ця група пацієнтів потребує пильного нагляду.

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.

*Діти.*

Іринотекан не застосовувати для лікування дітей.

## **Передозування**

При передозуванні відзначалося посилення побічних ефектів. Передозування, що вдвічі перевищує рекомендовану терапевтичну дозу, може мати летальний наслідок. Найбільш значущими побічними ефектами при передозуванні були тяжкі нейтропенія і діарея. Специфічного антидота до іринотекану немає. Слід негайно застосувати інтенсивну підтримувальну терапію для того, щоб попередити дегідратацію внаслідок діареї, а також провести лікування інфекційних ускладнень. Терапія симптоматична.

### **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 болюсним іринотеканом/5-ФУ/ФА. Також при застосуванні цієї схеми дещо збільшувалась частота діареї та лейкопенії  $\frac{3}{4}$ -го ступенів тяжкості порівняно з пацієнтами, які отримували лише болюсний 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 (дозолімітувальний 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 дозолімітувальним 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 кишечника, 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 легеневих 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, слъозотеча.

*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 сльозоз- 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 трансаміназ, лужної фосфатази, білірубіну, 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** 3 роки.

### **Умови зберігання**

**Зберігати** в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

**По 5 мл**, 15 мл або 25 мл у флаконі з бурштинового скла. Флакони закриті гумовими пробками та обжаті алюмінієвими ковпачками з поліпропіленовими дисками. По 1 флакону у картонній пачці.

**Категорія відпуску** За рецептом.

**Виробник** Актавіс Італія С.П.А. (Actavis Italy S.P.A.).

**Місцезнаходження** Via Пастеур, 10, 20014 Нервіано, Мілан, Італія.

Via Pasteur, 10, 20014 Nerviano Milan, Italy.