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. Інгібітори цитостатичної топоізомерази I.

Код АТХ L01CE02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Іринотекан – напівсинтетична похідна камптотецину. Це протипухлинний препарат, який є специфічним інгібітором ДНК-топоізомерази I. Під дією карбоксилестерази 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.

Дані клінічних досліджень

Комбінована терапія першої лінії метастатичної колоректальної карциноми

У комбінованій терапії з фолінієвою кислотою та 5-фторурацилом.

Дослідження III фази було проведено з участю 385 пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше не отримували лікування цього захворювання. Лікування проходило за схемами застосування досліджуваного препарату «1 раз на 2 тижні» (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або «1 раз на тиждень». При режимі лікування «1 раз на 2 тижні» на 1-й день після введення іринотекану в дозі 180 мг/м^2 поверхні тіла (1 раз на кожні 2 тижні) проводили інфузії фолінієвої кислоти (ФК) (200 мг/м^2 поверхні тіла внутрішньовенно протягом 2 годин) та 5-фторурацилом (5-ФУ) (400 мг/м^2 поверхні тіла внутрішньовенно болюсно, після чого ще 600 мг/м^2 поверхні тіла протягом 22 годин внутрішньовенно у вигляді інфузії). На 2-й день ФК та 5-ФУ вводили у тих самих дозах та за тією ж схемою. При режимі лікування «1 раз на тиждень» протягом 6 тижнів після введення іринотекану у дозі 80 мг/м^2 поверхні тіла проводили інфузії ФК (500 мг/м^2 поверхні тіла внутрішньовенно протягом 2 годин) та 5-ФУ (2300 мг/м^2 поверхні тіла протягом 24 годин внутрішньовенно у вигляді інфузії). У дослідженні комбінованої терапії із застосуванням двох описаних вище режимів лікування ефективність іринотекану оцінювали у 198 пацієнтів.

	Комбіновані режими (n=198)		«1 раз на тиждень» (n=50)		«1 раз на 2 тижні» (n=148)	
	Іринотекан 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ ФК	Іринотекан 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ ФК	Іринотекан 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ ФК
Частота відповіді (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Значення p	p < 0,001		p=0,045		p=0,005	
Медіана до прогресування (місяців)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Значення p	p < 0,001		НЗ		p=0,001	
Медіана тривалості відповіді (місяців)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Значення p	НЗ		p=0,043		НЗ	
Медіана тривалості відповіді та стабілізації (місяців)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Значення p	p < 0,001		НЗ		p=0,003	
Медіана неефективності лікування (місяців)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Значення p	p=0,0014		НЗ		p < 0,001	
Медіана виживання (місяців)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Значення p	p=0,028		НЗ		p=0,041	

5-ФУ: 5-фторурацил

ФК: фолінієва кислота

НЗ – не значущий;

* згідно з аналізом, проведеним у групі виконання вимог протоколу.

При застосуванні схеми «1 раз на тиждень» частота розвитку діареї тяжкого ступеня становила 44,4 % у пацієнтів, які отримували іринотекан у комбінації з 5-ФУ/ФК та 25,6 % – у пацієнтів, які отримували лише 5-ФУ/ФК. Частота розвитку нейтропенії тяжкого ступеня (кількість нейтрофілів менша за 500 клітин/мм^3) становила 5,8 % у пацієнтів, які отримували іринотекан у комбінації з 5-ФУ/ФК та 2,4 % у пацієнтів, які отримували лише 5-ФУ/ФК. Крім того, медіана до остаточного погіршення стану здоров'я у групі комбінованих режимів із застосуванням іринотекану була значно більшою, ніж у групі лікування лише 5-ФУ/ФК (p=0,046).

Якість життя у цьому дослідженні III фази оцінювали за допомогою опитувальника EORTC QLQ-C30. Час до остаточного погіршення у групі лікування іринотеканом був стабільно довшим. Поступові зміни показника Глобального Стану Здоров'я/якості життя у групі комбінованої терапії із застосуванням іринотекану були трохи кращими (хоча не значущо), що свідчить про можливість ефективного лікування іринотеканом у складі комбінованої терапії без погіршення якості життя.

У комбінованій терапії з бевацизумабом

Оцінку застосування бевацизумабу в комбінації з іринотеканом/5-ФУ/ФК як лікування першої

лінії метастатичної карциноми товстої або прямої кишки було проведено у рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні фази III з активним контролем (дослідження AVF2107g). Додавання бевацизумабу до комбінації іринотекан/5-ФУ/ФК призводило до статистично значущого підвищення загальної виживаності. Клінічна користь, оцінювана за показником загальної виживаності, була очевидною у всіх попередньо визначених підгрупах пацієнтів, включаючи групи, обрані за віком, статтю, станом здоров'я, розташуванням первинної пухлини, кількістю уражених органів та тривалістю метастатичного процесу (див. також інструкцію для медичного застосування бевацизумабу). Результати оцінки ефективності у дослідженні AVF2107g наведено у таблиці нижче.

	Група 1 Іринотекан/5-ФУ/ФК плацебо	Група 2 Іринотекан/5-ФУ/ФК бевацизумаб[а]
Кількість пацієнтів	411	402
Загальна виживаність		
Медіана (місяців)	15,6	20,3
95 % довірчий інтервал (ДІ)	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Співвідношення ризиків[б]		0,660
Значення p		0,00004
Виживання без прогресування		
Медіана (місяців)	6,2	10,6
Співвідношення ризиків[б]		0,54
Значення p		< 0,0001
Загальна частота відповіді		
Частота (%)	34,8	44,8
95 % ДІ	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Значення p		0,0036
Тривалість відповіді		
Медіана (місяців)	7,1	10,4
25 –75 процентиль (місяців)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

[а] 5 мг/кг через кожні 2 тижні;

[б] порівняно з контрольною групою;

ДІ – довірчий інтервал.

У комбінованій терапії з цетуксимабом

Рандомізоване дослідження EMR 62 202-013 з участю 599 пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше не отримували лікування, було проведене з метою порівняння комбінації цетуксимабу та іринотекану з або без додаванням інфузій 5-ФУ/ФК (599 пацієнтів). У групі пацієнтів, оцінюваних за станом гена KRAS, пацієнти з пухлинами, що характеризувалися диким типом цього гена, становили 64 %. Результати оцінки ефективності, отримані у цьому дослідженні, наведено у таблиці нижче.

Змінні/ статистичні дані	Загальна кількість пацієнтів		Група пацієнтів із диким типом гена KRAS	
	Цетуксимаб іринотекан 5-ФУ/ ФК (n=599)	Іринотекан 5-ФУ/ ФК (n=559)	Цетуксимаб іринотекан 5-ФУ/ФК (n=172)	Іринотекан 5-ФУ/ ФК (n=176)
Частота об’єктивної відповіді (пацієнти з повною або частковою відповіддю)				
% (95 % ДІ)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
Значення p	0,0038		0,0025	
Час виживання без прогресування захворювання				
Співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
Значення p	0,0479		0,0167	

У комбінованій терапії з капецитабіном

Результати рандомізованого контрольованого дослідження III фази (CAIRO) підтверджують застосування капецитабіну в початковій дозі 1000 мг/м^2 поверхні тіла (протягом кожних 2-х тижнів з 3-х) у комбінації з іринотеканом як терапії першої лінії для лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком. 820 пацієнтів було рандомізовано у групи послідовного лікування (n=410) або комбінованої терапії (n=410). Послідовне лікування складалося з терапії першої лінії (капецитабін у дозуванні 1250 мг/м^2 поверхні тіла 2 рази на добу протягом 14 днів), терапії другої лінії (іринотекан 350 мг/м^2 поверхні тіла у день 1) та комбінованої терапії третьої лінії (капецитабін 1000 мг/м^2 поверхні тіла 2 рази на добу протягом 14 днів та оксаліплатин 130 мг/м^2 поверхні тіла у день 1). Комбінована терапія складалася з терапії першої лінії (капецитабін у дозуванні 1000 мг/м^2 поверхні тіла 2 рази на добу протягом 14 днів) у поєднанні з іринотеканом (250 мг/м^2 поверхні тіла у день 1) (XELIRI) та терапії другої лінії (капецитабін 1000 мг/м^2 поверхні тіла 2 рази на добу протягом 14 днів та оксаліплатин 130 мг/м^2 поверхні тіла у день 1). Усі цикли лікування проводили з інтервалом у 3 тижні. Під час лікування першої лінії медіана виживання без прогресування у групі пацієнтів, які почали отримувати лікування, становила 5,8 місяця (95 % ДІ: 5,1–6,2 місяця) для лікування капецитабіном як монотерапією та 7,8 місяця (95 % ДІ: 7,0–8,3 місяця) для XELIRI (p=0,0002).

Результати проміжного аналізу багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження фази II (AIO KRK 0604) підтверджують можливість застосування капецитабіну у початковій дозі 800 мг/м^2 поверхні тіла (протягом кожних 2-х тижнів із 3-х) у комбінації з іринотеканом та бевацизумабом як терапії першої лінії для лікування пацієнтів із метастатичним колоректальним раком. 115 пацієнтів було рандомізовано для лікування комбінацією капецитабіну та іринотекану (XELIRI) та бевацизумабом: капецитабін (800 мг/м^2 поверхні тіла 2 рази на добу протягом 2-х тижнів із 7-денною перервою), іринотекан (200 мг/м^2 поверхні тіла у вигляді інфузії тривалістю 30 хвилин у 1-й день кожного циклу тривалістю 3 тижні) та бевацизумаб (7,5 мг/кг у вигляді інфузії тривалістю 30–90 хвилин у 1-й день кожного циклу тривалістю 3 тижні); загалом 118 пацієнтів було рандомізовано у групу лікування капецитабіном у комбінації з оксаліплатином та бевацизумабом: капецитабін (1000 мг/м^2 поверхні тіла 2 рази на добу протягом 2 тижнів із 7-денною перервою), оксаліплатин (130 мг/м^2 поверхні тіла у вигляді 2-годинної інфузії у 1-й день кожного циклу тривалістю 3 тижні) та бевацизумаб (7,5 мг/кг у вигляді інфузії тривалістю 30-90 хвилин у 1-й день кожного циклу тривалістю 3 тижні). Виживання без прогресування через 6 місяців у групі пацієнтів, які почали отримувати лікування, становило 80 % у групі лікування XELIRI та бевацизумабом та 74 % – у групі лікування XELOX та бевацизумабом. Загальна частота відповіді (повна та часткова

відповідь) становила 45 %

(XELOX та бевацизумаб) проти 47 % (XELIRI та бевацизумаб).

Монотерапія як терапія другої лінії метастатичної колоректальної карциноми

Були проведені клінічні дослідження II/III фази із застосуванням схеми дозування 1 раз на 3 тижні для лікування більш ніж 980 пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, у яких попередній курс лікування 5-ФУ виявився неефективним. Ефективність іринотекану оцінювали у 765 пацієнтів, які на момент включення у дослідження мали документально підтверджене прогресування захворювання при застосуванні 5-ФУ.

III Фаза	Іринотекан порівняно з підтримуючим лікуванням			Іринотекан порівняно з 5-ФУ		
	Іринотекан	Підтримуюче лікування	Значення p	Іринотекан	5-ФУ	Значення p
Кількість пацієнтів	n=183	n=90		n=127	n=129	
Виживання без прогресування через 6 місяців (%)	НЗ	НЗ		33,5*	26,7	p=0,03
Виживання через 12 місяців (%)	36,2*	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Медіана виживання (місяців)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

НЗ – не застосовано;

* - статистично значуща різниця.

У дослідженнях II фази, проведених з участю 455 пацієнтів із використанням схеми дозування 1 раз на 3 тижні виживання без прогресування через 6 місяців становило 30 %, а медіана виживання становила 9 місяців. Медіана до прогресування становила 18 тижнів. Також були проведені дослідження II фази без порівняння з участю 304 пацієнтів, яким вводили іринотекан у дозі 125 мг/м^2 поверхні тіла у вигляді внутрішньовенних інфузій тривалістю 90 хвилин щотижня протягом 4 тижнів з подальшим періодом відпочинку тривалістю 2 тижні. У цих дослідженнях медіана до прогресування становила 17 тижнів, а медіана виживання становила 10 місяців. Профіль безпечності, що спостерігався у 193 пацієнтів, яким проводили лікування за щотижневою схемою у початковій дозі 125 мг/м^2 поверхні тіла, був подібним до показників, отриманих у дослідженнях схеми введення іринотекану 1 раз на 3 тижні. Медіана розвитку першого епізоду рідких випорожнень становила 11 днів.

У комбінованій терапії з цетуксимабом після неефективності цитотоксичної терапії із застосуванням іринотекану

Ефективність застосування комбінації цетуксимабу та іринотекану досліджували у двох клінічних дослідженнях. Загалом комбіновану терапію отримали 356 пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, що експресував рецептори до епідермального фактора росту, а саме – пацієнти, для яких цитотоксична терапія із застосуванням іринотекану виявилася неефективною. Мінімальний індекс стану здоров’я за Карновським становив 60 балів, але у більшості пацієнтів – ≥ 80 балів. У рандомізованому дослідженні EMR 62 202-007 порівнювали застосування комбінованої терапії цетуксимабом та іринотеканом (218 пацієнтів)

із монотерапією цетуксимабом (111 пацієнтів). У відкритому дослідженні IMCL CP02-9923 з однією групою лікування досліджували комбіновану терапію (138 пацієнтів). Результати оцінки ефективності, отримані у цих дослідженнях, наведені у таблиці нижче.

Дослідження	n	ЧОВ		ЧКХ		ВБПЗ (місяці)		ТЗВ (місяці)	
		n (%)	95% ДІ	n (%)	95 % ДІ	Медіана	95 % ДІ	Медіана	95 % ДІ
Цетуксимаб іринотекан									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7 22,3	84 (60,9)	52,2 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Цетуксимаб									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7 18,1	36 (32,4)	23,9 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

ДІ – довірчий інтервал;

ЧОВ - частота об’єктивної відповіді (пацієнти з повною або частковою відповіддю);

ЧКХ – частота контролю хвороби (пацієнти з повною відповіддю, частковою віддповіддю або стабільною хворобою принаймні 6 тижнів);

ВБПЗ - виживання без прогресування захворювання;

ТЗВ - тривалість загальної виживаності.

За показниками частоти об’єктивної відповіді, частоти контролю хвороби та виживання без прогресування комбінація цетуксимабу та іринотекану є більш ефективною, ніж монотерапія цетуксимабом. У рандомізованому дослідженні не було продемонстровано впливу на загальну виживаність (співвідношення ризиків 0,91, значення p=0,48).

Фармакокінетика.

Адсорбція

Наприкінці інфузії при введенні рекомендованої дози 350 мг/м^2 поверхні тіла середні значення максимальної концентрації у плазмі крові становили 7,7 мкг/мл для іринотекану та 56 нг/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.

Розподіл

У дослідженні I фази з участю 60 пацієнтів, які отримували іринотекан у дозах від 100 до 750 мг/м^2 поверхні тіла у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні три тижні, об’єм розподілу у стаціонарному стані (Vss) становив 157 л/м^2 поверхні тіла.

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

Біотрасформація

Дослідження балансу маси та метаболізму із застосуванням іринотекану, міченого ізотопом ^{14}C, продемонстрували, що більше 50 % введеної внутрішньовенно дози іринотекану виводиться у незміненому вигляді, причому 33 % дози виводиться з калом (переважно за допомогою жовчі) та 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 травному тракті;

- окиснення за допомогою цитохромів Р450 3А призводить до розриву зовнішнього піперидинового кільця з утворенням похідної амінопепнатоєвої кислоти та похідного первинного аміну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Виведення

У дослідженні I фази за участю 60 пацієнтів, які отримували іринотекан у дозах від 100 до 750 мг/м^2 у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні, спостерігається дво- або трифазова плазмова елімінація іринотекану. Середній кліренс іринотекану в плазмі крові становив 15 л/год/м^2, об'єм розподілу в рівноважному стані (Vss) – 157 л/м^2. Середній період напіввиведення з плазми крові 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.

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/м^2 призводить до експозиції препарату в плазмі крові, яка порівнянна з такою при дозі 350 мг/м^2 у хворих на рак з нормальними параметрами функції печінки.

Лінійність/нелінійність

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 II фази. Фармакокінетичні параметри, встановлені за допомогою трикамерної моделі, були подібними до параметрів, отриманих під час досліджень I 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.

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємодії

Вираженість основних проявів токсичності, що спостерігалися при застосуванні препарату

(наприклад, лейкопенія та діарея), пов’язані з рівнем 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

Уридин-дифосфат-глюкуронозил-трансфераза 1A1 (UGT1A1) бере участь у перетворенні SN-38, активного метаболіту іринотекану, в неактивний глюкуронід SN-38 (SN-38G). Ген UGT1A1 характеризується високим поліморфізмом, що забезпечує наявність різноманітних варіантів інтенсивності метаболізму. Найбільш вивченими генетичними варіантами UGT1A1 є UGT1A1*28 і UGT1A1*6. Ці варіанти та інші вроджені вади експресії UGT1A1 (такі як синдром Жильбера та синдром Криглера — Наяра) пов’язують зі зниженою активністю цього ферменту.

Пацієнти, які погано метаболізують UGT1A1 (наприклад, гомозиготні за варіантами UGT1A1*28 або *6), мають підвищений ризик серйозних побічних реакцій, таких як нейтропенія та діарея, після прийому іринотекану, як наслідок накопичення SN-38. Згідно з даними кількох метааналізів, ризик вищий у пацієнтів, які отримують дози іринотекану >180 мг/м² (див.розділ Особливості застосування).

Для виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку тяжкої нейтропенії та діареї можна використовувати генотипування UGT1A1. Гомозиготний UGT1A1*28 зустрічається з частотою 8–20 % у населення Європи, Африки, Близького Сходу та Латинської Америки. Варіант *6 майже відсутній у цих популяціях. У населення Східної Азії варіант *28/*28 визначається приблизно у 1–4 %, варіант *6/*28 — у 3–8 %, варіант *6/*6 — у 2–6 %. У Центральній та Південній Азії варіант *28/*28 зустрічається у близько 17 % населення, варіант *6/*28 — у 4 %, варіант *6/*6 — у 0,2 %.

Доклінічні дані щодо безпеки

Було показано, що іринотекан та SN-38 проявляють мутагенну активніть в умовах *in vitro* на клітинах CHO у тесті на хромосомну аберацію, а також в умовах *in vivo* на мишах у тесті на мікроядерність.

Однак у тесті Еймса було показано, що вони позбавлені будь-якого мутагенного потенціалу.

У щурів, яким вводили 1 раз на тиждень протягом 13 тижнів максимальну дозу 150 мг/м^2 (що менше половини рекомендованої дози людини), через 91 тиждень після закінчення лікування не було повідомлено про пухлини, пов’язані з лікуванням.

Дослідження токсичності при одноразовому та багаторазовому введенні дози іринотекану були проведені на мишах, щурах та собаках. Основні токсичні ефекти були виявлені в гематопоетичній та лімфатичній системах. У собак повідомляли про затримку діареї, пов’язану з атрофією та фокальним некрозом слизової оболонки кишечнику. Спостерігалася також алопеція. Тяжкість цих ефектів була залежною від дози та оборотна.

Репродукція

Іринотекан виявляв тератогенний ефект у щурів та кроликів у дозах, менших від терапевтичної дози людини. У щурів із зовнішніми відхиленнями, які народилися від щурів, яким вводили іринотекан, виявлено зниження народжуваності. Це не було помічено у морфологічно

нормальних щуренятах. У вагітних щурів, яким вводили іринотекан, спостерігалося зменшення ваги плаценти, а у їхнього потомства – зниження життєздатності плода та збільшення випадків порушення поведінки.

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 виявилося неефективним (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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 захворюваннях кишечнику та/або обструкція кишечнику (див. розділ «Особливості застосування»);

- підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин лікарського засобу;

- період годування груддю (див. розділ «Особливості застосування та «Застосування у період вагітності або гудуванння груддю»);

- рівень білірубіну у крові, що у 3 рази перевищує верхню межу норми (див. розділ «Особливості застосування»);

- тяжка недостатність кісткового мозку;

- загальний стан хворого > 2 (за класифікацією ВООЗ);

- супутнє застосування звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами

та інші види взаємодій»);

- живі атенуйовані вакцини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 потраплянні 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 (див. розділ «Термін придатності»).

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

Будь-який невикористаний лікарський засіб або використаний матеріал повинні бути знищені відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане одночасне застосування лікарських засобів (див. розділ «Протипоказання»)

Звіробій

Зниження рівня активного метаболіту іринотекану, SN-38 у плазмі крові. У невеликому дослідженні фармакокінетики (n=5), де іринотекан у дозі 350 мг/м^2 поверхні тіла вводили у комбінації зі звіробоєм (*Hypericu perforatum*) у дозі 900 мг, спостерігалося зниження концентрації SN-38, активного метаболіту іринотекану, у плазмі крові на 42 %. Тому не слід застосовувати звіробій одночасно з іринотеканом.

Живі атенуйовані вакцини (напр. вакцина проти жовтої гарячки)

Ризик розвитку системних захворювань з можливим летальним наслідком. Одночасне застосування живих атенуйованих вакцин протипоказано під час лікування іринотеканом та протягом 6 місяців після закінчення хіміотерапії. Можливе застосування інактивованих вакцин, однак відповідь на такі вакцини може бути знижена.

Не рекомендовано одночасне застосування лікарських засобів (див. розділ «Особливості застосування»)

Одночасне застосування іринотекану зі сильними індукторами/інгібіторами цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4) може змінити метаболізм іринотекану, тому його слід уникати (див. розділ «Особливості застосування»).

Сильні індуктори CYP3A4 та/або UGT1A1 (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал фенітоїн або апалутамід.

Ризик зменшення ефективності іринотекану, SN-38, глюкуроніду SN-38 і зниження фармакодинамічного ефекту. Декілька досліджень показали, що одночасне застосування протисудомних лікарських засобів-індукторів CYP3A зменшує ефективності іринотекану, SN-38, глюкуроніду SN-38 та призводить до зниження фармакодинамічного ефекту. Дія таких протисудомних препаратів полягала у зниженні AUC для SN-38 та SN-38-глюкуроніду на 50 % і більше. Окрім індукції ферментів CYP3A4, зменшення ефективності іринотекану та його метаболітів може бути зумовлене також посиленою глюкуронізацією та більш інтенсивним виведенням із жовчю. Додатково з фенітоїном: ризик загострення судом, що виникає внаслідок зниження всмоктування фенітоїну цитостатичними лікарським засобами.

Сильні інгібітори CYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори протеази, кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин)

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

Інгібітори UGT1A1 (наприклад, атазанавір, кетоконазол, регорафеніб)

Ризик збільшення системної експозиції SN-38, активного метаболіту іринотекану. Лікарям слід враховувати це при одночасному призначенні цих двох препаратів.

Інші інгібітори CYP3A4 (наприклад, кризотиніб, іделалізиб)

Ризик збільшення токсичності іринотекану внаслідок зниження його метаболізму при одночасному застосуванні з кризотинібом або іделалізибом.

Застосовувати з обережністю

Антагоністи вітаміну К

Підвищений ризик виникнення крововиливів та тромботичних явищ при пухлинних захворюваннях. Якщо показані антагоністи вітаміну К, необхідна підвищена частота моніторингу Міжнародного нормалізованого відношення.

Одночасне застосування потребує уваги

Імунодепресанти (наприклад, циклоспорин, такролімус)

Надмірна імуносупресія з ризиком проліферації лімфоцитів.

Нейромускульні блокуючі агенти

Неможливо виключити взаємодію між іринотеканом та блокаторами нейром'язової взаємодії. Оскільки іринотекан чинить антихолінестеразну дію, лікарські засоби з антихолінестеразною дією можуть подовжувати нейром'язову блокуючу дію суксаметонію та нейром'язову блокаду недеполяризуючих лікарських засобів.

Інші комбінації

5-фторурацил/фолінієва кислота

Одночасне застосування 5-ФУ/ФК у складі комбінованої терапії не змінює фармакокінетику іринотекану.

Бевацизумаб

Результати специфічного дослідження взаємодії між лікарськими засобами не продемонстрували значного впливу бевацизумабу на фармакокінетику іринотекану та його активного метаболіту SN-38. Однак це не виключає будь-якого підвищення токсичності внаслідок їхніх фармакологічних властивостей.

Цетуксимаб

Інформація щодо впливу цетуксимабу на профіль безпечності іринотекану або щодо аналогічного впливу іринотекану на цетуксимаб відсутня.

Антинеопластичні засоби (включаючи флуцитозин як проліки 5-фторурацилу)

Побічні ефекти іринотекану, такі як мієлосупресія, можуть посилюватися іншими протипухлинними препаратами, що мають подібний профіль побічних ефектів.

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 (див. розділ «Фармакологічні властивості») 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 променеву терапію ділянки живота або таза, пацієнти, у яких на вихідному рівні має місце гіперлейкоцитоз, пацієнти з індексом стану здоров'я ³ 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 лікаря 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/мм^3), 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 лоперамід.

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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив на систему крові

У клінічних дослідженнях частота нейтропенії III–IV ступеня відповідно до Шкали оцінки загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку (NCI CTC) була значно вищою у пацієнтів, яким раніше проводили опромінення органів малого таза/черевної порожнини порівняно з пацієнтами, які такого опромінення не отримували. Пацієнти з початковим рівнем загального сироваткового білірубіну 1,0 мг/дл або більше також мали значно вищу імовірність виникнення нейтропенії III–IV ступеня під час першого циклу терапії порівняно з пацієнтами, у яких рівень білірубіну був менше 1,0 мг/дл.

Щотижня рекомендується проводити загальний аналіз крові в процесі лікування іринотеканом. Пацієнтам з фебрильною нейтропенією (температура тіла ˃ 38° С і кількість нейтрофілів ≤ 1000 клітин/мм^3) 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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 (див. розділ «Фармакокінетика»), і підвищенням ризику розвитку гематотоксичності. Для пацієнтів із рівнем білірубіну, який у 3 рази перевищує ВМН, див. розділ «Протипоказання».

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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Появу цих симптомів, які можуть спостерігатися протягом або одразу після інфузії іринотекану, пов’язують з антихолістеразною активністю початкової сполуки іринотекану. Передбачається, що під час застосування більш високих доз іринотекану частота їхнього виникнення зростатиме.

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, променеву терапію 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 (див. розділ « Спосіб застосування та дози»).

Хронічні запальні захворювання кишечнику та/або обструкція кишечнику

Пацієнтам не слід застосовувати іринотекан, доки не буде усунена непрохідність кишечнику (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Спостерігалося підвищення рівня сироваткового креатиніну або азоту сечовини крові. Були випадки гострої ниркової недостатності. Ці явища зазвичай були пов’язані з ускладненнями інфекцій або зневодненням організму внаслідок нудоти, блювання або діареї. Крім того, надходили повідомлення про поодинокі випадки порушення функції нирок внаслідок синдрому лізису пухлини.

Додаткові дослідження у цій групі пацієнтів не проводилися.

Променева терапія

Пацієнти, які раніше отримували опромінення тазової ділянки або черевної порожнини, входять до групи підвищеного ризику розвитку мієлосупресії після лікування іринотеканом. Лікарі повинні з обережністю застосовувати даний лікарський засіб пацієнтам, які в минулому

отримували екстенсивну променеву терапію (наприклад, опромінення > 25 % кісткового мозку протягом 6 тижнів до початку лікування іринотеканом). Ця група пацієнтів може потребувати коригування дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розлади з боку серця

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 (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Розлади з боку судин

У пацієнтів, які мали множинні фактори ризику додатково до основного новоутворення, застосування іринотекану в рідкісних випадках пов’язували з виникненням тромбоемболічних ускладнень (легенева емболія, венозний тромбоз та артеріальна тромбоемболія).

Інші фактори

Одночасне введення іринотекану з сильним інгібітором (наприклад, кетоконазолом) або індуктором (наприклад, рифампіцином, карбамазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном) CYP3A4 може змінити метаболізм іринотекану і його слід уникати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Пацієнти зі зниженою активністю UGT1A1

Пацієнти зі слабким метаболізмом UGT1A1, такі як пацієнти із синдромом Жильбера (наприклад, гомозиготні за варіантами UGT1A1*28 або *6), мають підвищений ризик розвитку тяжкої нейтропенії та діареї після лікування іринотеканом. Цей ризик зростає з підвищенням дози іринотекану.

Хоча точне значення початкової дози не встановлено, слід розглянути доцільність зниження початкової дози іринотекану для пацієнтів із поганим метаболізмом UGT1A1, особливо пацієнтів, яким вводять дози > 180 мг/м^2, або для ослаблених пацієнтів. Потрібно брати до уваги клінічні рекомендації щодо дозування для цієї групи пацієнтів. Наступні дози можуть бути збільшені залежно від індивідуальної переносимості лікування пацієнтом.

Генотипування UGT1A1 можна використовувати для ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком тяжкої нейтропенії та діареї, однак клінічна користь генотипування перед лікуванням є невизначеною, оскільки поліморфізм UGT1A1 не враховує всю токсичність, що спостерігається при терапії іринотеканом (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Контрацепція у чоловіків і жінок

У зв’язку з потенціалом генотоксичності потрібно проконсультувати пацієнток репродуктивного віку щодо необхідності застосування високоефективних засобів контрацепції протягом лікування та протягом 6 місяців після застосування останньої дози іринотекану.

У зв’язку з потенціалом генотоксичності потрібно проконсультувати пацієнтів чоловічої статі, що мають партнерок репродуктивного віку, щодо необхідності використання ефективних засобів контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після застосування останньої дози іринотекану. Див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Період годування груддю

У зв’язку з потенціалом розвитку побічних реакцій у немовлят, грудне вигодовування слід перервати на період застосування препарату (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Цей лікарський засіб містить сорбіт (див. розділ «Склад»), який є джерелом фруктози. Пацієнтам із спадковою непереносимістю фруктози (HFI) не можна застосовувати цей лікарський засіб без крайньої необхідності. У немовлят та маленьких дітей віком до 2 років може ще не бути діагностовано HFI. Лікарські засоби, які містять фруктозу та вводяться внутрішньовенно, можуть мати небезпечні для життя ефекти у людей з HFI, тому їх не слід вводити цій групі пацієнтів, якщо немає великої клінічної необхідності або є альтернатива.

Перед застосуванням цього лікарського засобу для кожного пацієнта слід зібрати анамнез щодо симптомів HFI.

Цей лікарський засіб містить 45 мг сорбіту в 1 мл.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція

У зв’язку з потенціалом генотоксичності потрібно проконсультувати пацієнток репродуктивного віку щодо необхідності використання високоефективних засобів контрацепції протягом лікування та протягом 6 місяців після застосування останньої дози іринотекану (див. розділ «Особливості зстосування»).

У зв’язку з потенціалом генотоксичності слід проконсультувати пацієнтів чоловічої статі, які мають партнерок репродуктивного віку, щодо необхідності використання ефективних засобів контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після застосування останньої дози іринотекану (див. розділ «Особливості зстосування»).

Вагітність

Дані щодо застосування іринотекану вагітним жінкам є обмеженими. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що іринотекан чинить ембріотоксичну та тератогенну дію (див. розділ «Доклінічні дані щодо безпеки»). Таким чином, беручи до уваги результати досліджень на тваринах та механізм дії іринотекану, не слід застосовувати іринотекан у період вагітності, за винятком крайньої необхідності. Жінкам дітородного віку не

застосовувати іринотекан, доки не буде виключена вагітність. Необхідно уникати вагітності, якщо хтось із партнерів отримує іринотекан.

Період годування груддю

Наявні дані обмежені, але дають змогу припустити, що іринотекан та його метаболіт виводяться у грудне молоко. Отже, у зв'язку з потенціалом розвитку побічних реакцій у немовлят грудне вигодовування слід перервати на період застосування препарату (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Фертильність

У дослідженнях на тваринах було документально зареєстровано вплив іринотекану на фертильність потомства (див. розділ «Доклінічні дані щодо безпеки»).

Перед початком застосування препарату необхідно розглянути можливість консультування пацієнтів щодо збереження статевих клітин.

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/м^2, її вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 30–90 хвилин кожні 3 тижні (див. розділи «Особливості застосування» та «Особливі заходи безпеки»).

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 (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Іринотекан/5-ФУ/ФК 1 раз на 2 тижні.

Рекомендована доза іринотекану становить 180 мг/м^2 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/м^2 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 білірубіну в крові (при підвищенні рівня білірубіну вище верхньої межі норми не більш ніж у 3 рази). У таких пацієнтів з гіпербілірубінемією і протромбіновим часом більше 50 % зменшується кліренс іринотекану (див. розділ «Фармакокінетика»), тому збільшується ризик гематотоксичності. Тому цій групі пацієнтів необхідно щотижнево проводити повний аналіз крові.

· Для пацієнтів із рівнем білірубіну, що перевищує ВМН в ≤ 1,5 раза, рекомендована доза іринотекану становить 350 мг/м^2.

· Для пацієнтів із рівнем білірубіну, що перевищує ВМН в 1,5–3 рази, рекомендована доза іринотекану становить 200 мг/м^2.

· Пацієнтам із рівнем білірубіну, що перевищує ВМН в > 3 рази, не слід застосовувати іринотекан (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб введення

Інструкції щодо розведення лікарського засобу перед застосуванням див. у розділі «Особливі заходи безпеки».

Діти.

Немає опублікованих даних щодо безпеки та ефективності застосування іринотекану у дітей.

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.

Клінічні дослідження

Дані щодо побічних реакцій були ретельно зібрані у процесі досліджень метастатичного колоректального раку, частота їх появи наведена нижче. При застосуванні препарату для інших показань, окрім колоректального раку, очікується виникнення схожих побічних реакцій.

Найпоширенішими (≥1/10) дозолімітуючими побічними реакціями іринотекану є відстрочена діарея (виникає більше ніж через 24 години після введення препарату) та розлади з боку крові, включаючи нейтропенію, анемію і тромбоцитопенію.

Нейтропенія є дозолімітуючим токсичним ефектом. Нейтропенія мала оборотний характер і не була кумулятивною; під час монотерапії або комбінованої терапії середній час до досягнення мінімального рівня нейтрофілів становив 8 днів.

Дуже часто спостерігався транзиторний гострий холінергічний синдром тяжкого ступеня.

Основними його симптомами були рання діарея та різні інші симптоми, такі як біль у животі, підвищена пітливість, міоз і підвищене слиновиділення, що виникали протягом інфузії іринотекану або впродовж перших 24 годин після інфузії. Ці симптоми зникали після застосування атропіну (див. розділ «Особливості застосування»).

Монотерапія

Про наступні побічні реакції, що, можливо або напевно, були пов’язані з введенням іринотекану, повідомляли у 765 пацієнтів, які отримували рекомендовану дозу 350 мг/м^2 у вигляді монотерапії. Частота виникнення побічних реакцій класифікована наступним чином: дуже часто (1/10), часто (від 1/100 до <1/10), нечасто (від 1/1000 до <1/100), рідко (від 1/10000 до <1/1000) та дуже рідко (<1/10 000).

Побічні реакції, про які повідомляли під час монотерапії іринотеканом (за схемою 350 мг/м^2 кожні 3 тижні):

Інфекції та інвазії

Часто: інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже часто: нейтропенія, анемія.

Часто: тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія.

З боку травлення та метаболізму

Дуже часто: зниження апетиту.

З боку нервової системи

Дуже часто: холінергічний синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: діарея, блювання, нудота, біль у животі.

Часто: запор.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Дуже часто: алопеція (оборотна).

Загальні розлади та реакції у місці введення ін'єкції

Дуже часто: запалення слизових оболонок, пропасниця, астенія.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень

Часто: підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня трансаміназ (АЛТ і АСТ), підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня лужної фосфатази в крові.

Опис окремих побічних реакцій (при монотерапії)

Тяжка діарея спостерігалася у 20 % пацієнтів, які дотримувалися рекомендацій з контролю діареї. У циклах терапії, що підлягали оцінюванню, тяжка діарея спостерігалася у 14 %. Середній час до появи рідких випорожнень після інфузії іринотекану становив 5 днів.

Нудота і блювання мали тяжкий перебіг приблизно у 10 % пацієнтів, які отримували протиблювальні препарати.

Запор спостерігався у менш ніж 10 % пацієнтів.

Нейтропенія спостерігалася у 78,7 % пацієнтів, серед яких тяжкий ступінь перебігу (кількість нейтрофілів < 500 клітин/мм^3) спостерігався у 22,6 % пацієнтів. У циклах терапії, що підлягали оцінюванню, у 18 % кількість нейтрофілів була менше 1000 клітин/мм^3, включаючи 7,6 % з кількістю нейтрофілів < 500 клітин/мм^3.

Повне відновлення показників зазвичай тривало до 22 днів.

Фебрильна нейтропенія спостерігалася у 6,2 % пацієнтів та 1,7 % всіх циклів терапії.

Інфекції траплялися приблизно у 10,3 % пацієнтів (2,5 % всіх циклів терапії) та були пов'язані з тяжкою нейтропенією приблизно у 5,3 % пацієнтів (1,1 % всіх циклів терапії); у двох випадках це ускладнення призвело до летального наслідку.

Анемія відзначалась приблизно у 58,7 % пацієнтів (8 % із рівнем гемоглобіну < 8 г/дл та 0,9 % з рівнем гемоглобіну < 6,5 г/дл).

Тромбоцитопенія (<100 000 клітин/мм^3) спостерігалася у 7,4 % пацієнтів (1,8 % всіх циклів терапії), серед яких у 0,9 % пацієнтів (0,2 % циклів терапії) кількість тромбоцитів була на рівні ≤ 50000 клітин/мм^3.

У майже всіх пацієнтів відновлення показників тривало до 22 днів.

Гострий холінергічний синдром, транзиторний гострий холінергічний синдром тяжкого ступеня спостерігався у 9 % пацієнтів, які отримували монотерапію.

Астенія мала тяжкий перебіг у менше 10 % пацієнтів, які отримували монотерапію. Причинно-наслідковий зв'язок між цим явищем та застосуванням іринотекану не був чітко встановлений.

Гарячка у разі відсутності інфекції або супутньої тяжкої нейтропенії траплялася у 12 % пацієнтів, які отримували монотерапію.

Лабораторні показники, невелике або помірне транзиторне підвищення сироваткових рівнів трансаміназ, лужної фосфатази або білірубіну спостерігалося у 9,2 %, 8,1 % та 1,8 % пацієнтів відповідно у разі відсутності прогресуючих метастазів у печінці.

Невелике або помірне транзиторне підвищення рівня сироваткового креатиніну спостерігалося у 7,3 % пацієнтів.

Комбінована терапія

Описані в цьому розділі побічні реакції стосуються іринотекану.

Немає жодних доказів того, що цетуксимаб впливає на профіль безпеки іринотекану або навпаки. Під час комбінованої терапії з цетуксимабом надходили повідомлення про додаткові побічні реакції, що очікуються при застосуванні цетуксимабу (наприклад, вугрові висипання у 88 % випадків). Інформація щодо побічних реакцій комбінованого застосування іринотекану та цетуксимабу також наведена в інструкції для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Далі наведені побічні реакції, про які повідомляли у пацієнтів, які отримували капецитабін у комбінації з іринотеканом, додатково до тих побічних реакцій, що спостерігалися при монотерапії капецитабіном або траплялися з вищою частотою порівняно з монотерапією капецитабіном.

Дуже часто – всі ступені тяжкості побічних реакцій: тромбоз/емболія.

Часто – всі ступені тяжкості побічних реакцій: реакції підвищеної чутливості, ішемія/інфаркт міокарда.

Часто – побічні реакції III та IV ступенів: фебрильна нейтропенія. Повна інформація про побічні реакції капецитабіну наведена в інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

Далі наведені побічні реакції III і IV ступенів тяжкості, про які повідомляли у пацієнтів, які отримували капецитабін у комбінації з іринотеканом та бевацизумабом, додатково до тих реакцій, що спостерігалися при монотерапії капецитабіном або траплялися з вищою частотою порівняно з монотерапією капецитабіном: *часто – побічні реакції III та IV ступенів:* нейтропенія, тромбоз/емболія, артеріальна гіпертензія, ішемія/інфаркт міокарда. Повна інформація про побічні реакції капецитабіну та бевацизумабу наведена в інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів.

Розвиток артеріальної гіпертензії III ступеня був основним суттєвим ризиком, пов'язаним з додаванням бевацизумабу до болюсної дози препаратів іринотекан/5-ФУ/ФК. Крім того, при використанні цієї схеми лікування спостерігалося невелике зростання частоти побічних реакцій хіміотерапії III/IV ступеня – діареї та лейкопенії порівняно з пацієнтами, які

отримували тільки болюсну дозу іринотекан/5-ФУ/ФК. Інша інформація про побічі реакції комбінованої терапії з бевацизумабом наведена в інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

Були проведені дослідження застосування іринотекану у комбінації з 5-ФУ та ФК для лікування метастатичного колоректального раку.

Дані безпеки щодо побічних реакцій, отримані у процесі клінічних досліджень, показують, що дуже часто спостерігаються побічні реакції III або IV ступеня за шкалою Національного інституту раку, які, можливо або напевно, пов'язані зі застосуванням терапії, з боку таких класів систем органів за MedDRA: кров та лімфатична система, шлунково-кишковий тракт, шкіра та підшкірна тканина.

Далі наведені побічні реакції, що, можливо або напевно, були пов'язані із застосуванням іринотекану і про які повідомляли у 145 пацієнтів, які отримували іринотекан у рекомендованій дозі 180 мг/м^2 у комбінованій терапії з 5 ФУ/ФК кожні 2 тижні.

Побічні реакції, про які повідомляли під час комбінованої терапії з іринотеканом (за схемою 180 мг/м^2 кожні 2 тижні):

Інфекції та інвазії

Часто: інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже часто: тромбоцитопенія, нейтропенія, анемія.

Часто: фебрильна нейтропенія.

З боку травлення та метаболізму

Дуже часто: зменшення апетиту.

З боку нервової системи

Дуже часто: холінергічний синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: діарея, блювання, нудота.

Часто: біль у животі, запор.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Дуже часто: алопеція (оборотна).

Загальні розлади та реакції у місці введення ін'єкції

Дуже часто: запалення слизових оболонок, астенія.

Часто: пропасниця.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень

Дуже часто: підвищення рівня трансаміназ (АЛТ і АСТ), підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня лужної фосфатази у крові.

Опис окремих побічних реакцій (при комбінованій терапії)

Тяжка діарея спостерігалася у 13,1 % пацієнтів, які дотримувалися рекомендацій з контролю діареї. У циклах терапії, що підлягали оцінюванню, тяжка діарея спостерігалася у 3,9 %.

Нудота і блювання тяжкого ступеня спостерігалися з нижчою частотою (у 2,1 % та 2,8 % пацієнтів відповідно).

Запор внаслідок застосування іринотекану та/або лопераміду спостерігався у 3,4 % пацієнтів.

Нейтропенія спостерігалася у 82,5 % пацієнтів, серед яких тяжкий ступінь перебігу (кількість нейтрофілів <500 клітин/мм^3) був у 9,8 % пацієнтів. У циклах терапії, що підлягали оцінюванню, у 67,3 % кількість нейтрофілів була менше 1000 клітин/мм^3, включаючи 2,7 % з кількістю нейтрофілів < 500 клітин/мм^3. Повне відновлення показників зазвичай тривало до 7–8 днів.

Фебрильна нейтропенія спостерігалася у 3,4 % пацієнтів (0,9 % всіх циклів терапії).

Інфекції траплялися приблизно у 2 % пацієнтів (0,5 % всіх циклів терапії) та були пов’язані з тяжкою нейтропенією приблизно у 2,1 % пацієнтів (0,5 % всіх циклів терапії); у 1 випадку це ускладнення призвело до летального наслідку.

Анемія спостерігалася у 97,2 % пацієнтів (2,1 % з рівнем гемоглобіну < 8 г/дл).

Тромбоцитопенія (<100000 клітин/мм^3) спостерігалася у 32,6 % пацієнтів (21,8 % всіх циклів терапії). Випадків тромбоцитопенії тяжкого ступеня (<50000 клітин/мм^3) не спостерігалося.

Гострий холінергічний синдром, транзиторний гострий холінергічний синдром тяжкого ступеня спостерігався у 1,4 % пацієнтів, які отримували комбіновану терапію.

Астенія мала тяжкий перебіг у 6,2 % пацієнтів, які отримували комбіновану терапію. Причинно-наслідковий зв’язок між цим явищем та застосуванням іринотекану не був чітко встановлений.

Пропасниця у разі відсутності інфекції або супутньої тяжкої нейтропенії мала місце у 6,2 % пацієнтів, які отримували комбіновану терапію.

Лабораторні показники, транзиторне підвищення (I та II ступенів тяжкості) сироваткових рівнів АСТ, АЛТ, лужної фосфатази або білірубіну спостерігалося у 15 %, 11 %, 11 % та 10 % пацієнтів відповідно у разі відсутності прогресуючих метастазів у печінці. Транзиторне підвищення рівня цих показників III ступеня тяжкості спостерігалося у 0 %, 0 %, 0 % та 1 % пацієнтів відповідно. Випадків IV ступеня тяжкості даної побічної реакції не спостерігалося.

Дуже рідко надходили повідомлення про підвищення рівня амілази та/або ліпази.

Повідомляли про рідкісні випадки гіпокаліємії та гіпонатріємії, поява яких була переважно пов’язана з діареєю і блюванням.

Інші побічні реакції, про які повідомляли у клінічних дослідженнях застосування іринотекану за схемою 1 раз на тиждень

У клінічних дослідженнях застосування іринотекану повідомляли про такі додаткові побічні реакції, пов’язані із застосуванням препарату: біль, сепсис, розлади з боку прямої кишки, кандидомікоз шлунково-кишкового тракту, гіпомагніємія, висипання, симптоми з боку шкіри, порушення ходи, сплутаність свідомості, головний біль, синкопе, припливи, брадикардія, інфекції сечовивідних шляхів, біль у грудях, підвищення гаммаглутамілтрансферази, крововиливи, синдром лізису пухлини, серцево-судинні захворювання (стенокардія, зупинка серця, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, розлади з боку периферичних судин, судинні захворювання) і тромбоемболічні явища (артеріальний тромбоз, ішемічний інсульт, порушення мозкового кровообігу, глибокий тромбофлебіт, емболія судин нижньої кінцівки, легенева емболія, тромбофлебіт, тромбоз і раптовий летальний наслідок) (див. розділ «Особливості застосування»).

Післяреєстраційне спостереження

Частота виникнення побічних реакцій у періоді післяреєстраційного спостереження невідома (неможливо встановити на основі існуючих даних).

Інфекції та інвазії: псевдомембранозний коліт, один випадок якого був документально підтверджений результатом бактеріологічного аналізу (*Clostridium difficile*), сепсис, грибкова інфекція*, вірусна інфекція**.

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія периферичної крові з утворенням

антитромбоцитарних антитіл.

З боку травлення та метаболізму: зневоднення (внаслідок діареї та блювання), гіповолемія.

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості, анафілактична реакція.

З боку нервової системи: розлади мовлення, що переважно мали оборотний характер та у деяких випадках були пов’язані з холінергічним синдромом, що спостерігався під час або одразу після інфузії іринотекану, парестезія, мимовільні скорочення м’язів.

З боку серця: артеріальна гіпертензія (під час або після інфузії), серцево-судинна недостатність***.

З боку судин: гіпотензія***.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: інтерстиціальні захворювання легень, що проявляються у вигляді легеневих інфільтратів, під час лікування іринотеканом спостерігаються нечасто (повідомляли про випадки таких ранніх ефектів як задишка (див. розділ «Особливості застосування»)); задишка (див. розділ «Особливості застосування»), гикавка.

З боку шлунково-кишкового тракту: кишкова непрохідність, ілеус, також повідомляли про випадки ілеусу без попереднього виникнення коліту, мегаколон, шлунково-кишковий крововилив, коліт, в окремих випадках коліт був ускладнений виразками, кровотечею, ілеусом або інфекцією; тифліт, ішемічний коліт, виразковий коліт, шлунково-кишкова

кровотеча, симптоматичне або безсимптомне підвищення рівня ферментів підшлункової залози, перфорація кишечнику.

Гепатобіларні розлади: стеатогепатит, стеатоз печінки.

З боку шкіри та підшкірної тканини: шкірні реакції.

З боку м'язово-скелетної системи та сполучної тканини: скорочення м'язів або судоми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок і гостра ниркова недостатність зазвичай спостерігалися у пацієнтів з інфікуванням та/або гіповолемією, що розвинулася внаслідок тяжкої шлунково-кишкової токсичності***, ниркова недостатність***.

Загальні розлади та реакції у місці введення ін'єкції: реакції у місці інфузії.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень: підвищення рівня амілази в крові, підвищення рівня ліпази, гіпокаліємія, гіпонатріємія, що переважно пов'язана з діареєю та блюванням, дуже рідко надходили повідомлення про випадки підвищення сироваткових рівнів трансаміназ (АСТ і АЛТ) у разі відсутності прогресуючих метастазів печінки.

* Наприклад, пневмоцистна пневмонія, бронхолегеневий аспергільоз, системний кандидоз.

** Оперізувальний герпес, грип, реактивація гепатиту В, цитомегаловірусний коліт.

*** Рідкісні випадки ниркової недостатності, гіпотензії або серцево-судинної недостатності спостерігалися у пацієнтів, які перенесли зневоднення внаслідок діареї та/або блювання чи сепсису.

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.

На флакон може бути нанесена захисна плівка.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате 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.