

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Іринотекан Амакса

Irinotecan Amaxa

Склад:

діюча речовина: іринотекан;

1 мл концентрату містить 20 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату, що відповідає 17,33 мг іринотекану;

допоміжні речовини: D-сорбіт, кислота молочна, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори цитостатичної топоізомерази I. Код АТХ L01C E02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Іринотекан Амакса є напівсинтетичною речовиною, похідною камптотецину. Це протипухлинний препарат, що виступає специфічним інгібітором ДНК-топоізомерази I. Під дією карбоксилестерази у більшості тканин препарат метаболізується до сполуки SN-38, яка порівняно з іринотеканом є більш активною щодо очищеної топоізомерази I та більш цитотоксичною відносно ряду ліній пухлинних клітин людини та мишей. Пригнічення ДНК-топоізомерази I під дією іринотекану чи SN-38 призводить до пошкоджень одноланцюгової ДНК, які блокують реплікативну вилку ДНК та призводять до цитотоксичної дії. Було встановлено, що такий цитотоксичний ефект є залежним від часу та специфічним для S-фази клітинного циклу.

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

Пацієнти зі зниженою активністю UGT1A1.

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

Пацієнтам з відомими гомозиготами за алелем UGT1A1*28 слід застосовувати звичайну початкову дозу іринотекану. Водночас за такими пацієнтами слід спостерігати щодо проявів гематологічної токсичності. Для пацієнтів, у яких під час попередніх курсів лікування вже виникали прояви гематологічної токсичності, слід розглянути можливість зниження початкової дози іринотекану. Точну величину зниження початкової дози для цієї групи пацієнтів не встановлювали. Будь-які подальші зміни дозування слід проводити, виходячи з того, як пацієнт переносить лікування (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). На сьогодні недостатньо клінічних даних для висновку щодо доцільності генотипування пацієнтів за алелями UGT1A1.

Фармакокінетика.

Після введення іринотекану в дозі 100–750 мг/м² шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні спостерігається дво- або трифазова плазмова елімінація іринотекану. Середній плазмовий кліренс – 15 л/год/м², об'єм розподілу в рівноважному стані (Vss) – 157 л/м² поверхні тіла. 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 зі середнім кінцевим періодом напіввиведення 13,8 години.

Зв'язування з білками плазми крові у дослідженні *in vitro* становить приблизно 65 % для іринотекану і 95 % для метаболіту SN-38.

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

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів із поширеним колоректальним раком:

- у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) та фолінієвою кислотою (ФК), якщо пацієнти не отримували попередньої хіміотерапії для лікування поширеного захворювання;
- як монотерапія, якщо встановлений режим лікування із застосуванням 5-ФУ виявився неефективним.

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

У комбінації з 5-ФУ, ФК та бевацизумабом Іринотекан Амакса застосовують як терапію першої лінії пацієнтам із метастатичними карциномами товстої або прямої кишки.

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

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів.
- Хронічні запальні захворювання кишечника та/або обструкція кишечника (див. розділ «Особливості застосування»).
- Період годування груддю (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Рівень білірубіну вище верхньої межі норми більш ніж у 3 рази (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тяжка недостатність кісткового мозку.
- Стан здоров'я за індексом ВООЗ > 2.
- Супутнє лікування звіробоем (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Живі атенуйовані вакцини.

Повна інформація щодо протипоказань цетуксімабу, бевацизумабу або капецитабіну наведена у відповідних інструкціях для медичного застосування цих лікарських засобів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, одночасне призначення яких із препаратом Іринотекан Амакса протипоказано (див. розділ «Протипоказання»):

Звіробій звичайний – у невеликому дослідженні фармакокінетики, де іринотекан у дозі 350 мг/м² поверхні тіла вводили у комбінації зі звіробієм (*Hypericum perforatum*) у дозі 900 мг, спостерігалось зниження концентрації SN-38, активного метаболіту іринотекану, у плазмі крові на 42 %. Тому не слід застосовувати звіробій з іринотеканом.

Живі атенуйовані вакцини (наприклад, вакцина проти жовтої гарячки) – ризик виникнення системних захворювань з можливим летальним наслідком (наприклад, інфекції). Цей ризик збільшується, якщо у пацієнтів уже пригнічена імунна система внаслідок основного захворювання. Одночасне застосування живих атенуйованих вакцин протипоказано під час лікування іринотеканом та протягом шести місяців після закінчення хіміотерапії. Слід застосовувати інактивовані вакцини, якщо вони існують (поліомієліт), але відповідь на такі вакцини може бути знижена.

Лікарські засоби, одночасне призначення яких із препаратом Іринотекан Амакса не рекомендовано (див. розділ «Особливості застосування»):

Слід уникати одночасного застосування іринотекану та сильних індукторів/інгібіторів цитохрому P450 3A4 (CYP3A4), оскільки це може призводити до змін метаболізму іринотекану (див. розділ «Особливості застосування»).

Сильні індуктори CYP3A4 та/або UGT1A1 (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн або апалутамід) – результати декількох досліджень продемонстрували, що одночасне застосування протисудомних препаратів, індукторів CYP3A4 (карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн), призводить до зменшення ефективності іринотекану, SN-38 та SN-38-глюкуроніду, що, у свою чергу, призводить до зменшення фармакодинамічного ефекту. Дія таких протисудомних препаратів полягала у зниженні AUC для SN-38 та SN-38-глюкуроніду на 50 % чи навіть більше. Крім індукції цитохрому P450 3A4, зниження рівня експозиції іринотекану та його метаболітів може бути обумовлене також посиленою глюкуронізацією та більш інтенсивним виведенням із жовчю.

Фенітоїн – ризик загострення судом внаслідок зниження інтенсивності поглинання фенітоїну у травному тракті під впливом цитотоксичного препарату.

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 знижувалась на 109 % порівняно із застосуванням іринотекану як монотерапії.

Інгібітори UGT1A1 (наприклад, атазанавір, кетоконазол, регорафеніб) – ризик підвищення системної експозиції активного метаболіту іринотекану – SN-38. Лікарям слід враховувати цю можливість при одночасному призначенні цих двох препаратів.

Інші інгібітори CYP3A4 (наприклад, кризотиніб, іделалізіб) – ризик підвищення токсичності іринотекану внаслідок зниження його метаболізму при одночасному застосуванні з

кризотинібом або ідеалізибом.

Лікарські засоби, які разом із препаратом Іринотекан Амакса слід застосовувати з обережністю:

Антагоністи вітаміну К – підвищений ризик виникнення кровотеч і тромбозів у пацієнтів із пухлинними захворюваннями. За наявності показань до застосування антагоністів вітаміну К необхідно частіше, ніж зазвичай, контролювати показник Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Імуносупресанти (наприклад, циклоспорин, такролімус) – ризик надмірного пригнічення імунної системи з ризиком розвитку проліферації лімфоцитів.

Блокатори нейром'язової взаємодії – неможливо виключити взаємодію між іринотеканом та блокаторами нейром'язової взаємодії. Оскільки іринотекан чинить антихолінестеразну дію, препарати, що також чинять антихолінестеразну дію, можуть збільшувати тривалість нейром'язового блокування суксаметонію та протидіяти нейром'язовому блокуванню недеполяризуючих препаратів.

Інші комбінації.

5-ФУ/ФК – 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 про аналогічний вплив 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 препарат Іринотекан Амакса слід виключно у відділенні, що спеціалізується на проведенні цитотоксичної хіміотерапії. Препарат слід застосовувати виключно під контролем кваліфікованого лікаря, який спеціалізується на проведенні протиракового хіміотерапевтичного лікування.

Враховуючи характер та частоту розвитку побічних реакцій, у нижчезазначених випадках Іринотекан Амакса 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;

- у 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 як монотерапії його зазвичай призначають за графіком дозувань кожні 3 тижні. Однак схему дозування 1 раз на тиждень можна використовувати пацієнтам, яким може знадобитися більш ретельне спостереження або яким загрожує особлива небезпека нейтропенії.

Відстрочена діарея.

Пацієнтів слід повідомити про ризик розвитку відстроченої діареї, що виникає більш ніж через 24 години після застосування препарату Іринотекан Амакса та у будь-який час перед наступним курсом лікування. При монотерапії медіана розвитку першого епізоду рідких випорожнень становила 5 днів з моменту введення препарату Іринотекан Амакса. Пацієнти повинні не зволікаючи повідомити лікарю про розвиток діареї та негайно розпочати відповідну терапію.

До групи підвищеного ризику розвитку діареї належать пацієнти, які раніше отримували променеви терапію зони живота або таза, пацієнти, у яких на вихідному рівні наявний гіперлейкоцитоз, пацієнти з індексом стану здоров'я за шкалою ВООЗ ≥ 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 Амакса. Після виписки з лікарні пацієнту слід отримати призначені препарати, щоб мати можливість почати лікування діареї одразу після її виникнення. Крім того, пацієнт повинен повідомити про виникнення діареї своєму лікарю або лікарю відділення, в якому пацієнту вводили Іринотекан Амакса.

Рекомендоване на сьогодні протидіарейне лікування полягає у застосуванні великих доз лопераміду (4 мг на перше застосування, потім по 2 мг через кожні 2 години). Лікування слід проводити протягом 12 годин після останнього епізоду рідких випорожнень. Схема лікування не підлягає модифікаціям. 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.

У разі, коли діарея супроводжується тяжкою нейтропенією (кількість нейтрофілів нижче 500 клітин/мм^3), додатково до протидіарейного лікування слід з профілактичною метою застосовувати антибіотики широкого спектра дії.

Додатково до застосування антибіотиків для лікування діареї рекомендовано госпіталізувати пацієнтів у таких випадках:

- діарея, що супроводжується гарячкою;
- діарея тяжкого ступеня (що вимагає регідrataції внутрішньовенним шляхом);
- діарея, що зберігається протягом 48 годин після початку лікування високими дозами лоперамиду.

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

Пацієнтам з 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 білірубину 1,0 мг/дл або більше також мали значно вищу ймовірність виникнення нейтропенії III-IV ступеня порівняно з пацієнтами, у яких рівень білірубину був менше 1,0 мг/дл.

Протягом лікування препаратом Іринотекан Амакса рекомендовано щотижня контролювати показники клінічного аналізу крові. Пацієнтів слід попереджати про ризик розвитку нейтропенії та про значущість гарячки. Необхідно негайно розпочинати лікування фебрильної нейтропенії (температура $>38^{\circ}\text{C}$ та кількість нейтрофілів ≤ 1000 клітин/мм³) в умовах стаціонару з внутрішньовенним введенням антибіотиків широкого спектра дії. Пацієнтам з ускладненнями тяжкого ступеня з боку системи крові рекомендовано знизити дозу в подальших циклах лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з діареєю тяжкого ступеня підвищується ризик розвитку інфекцій та проявів гематологічної токсичності. Таким пацієнтам необхідно проводити клінічний аналіз крові.

Пацієнти зі зниженою активністю UGT1A1.

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

Хоча конкретне зниження початкової дози не встановлено, слід розглянути можливість зниження початкової дози іринотекану для пацієнтів із поганим метаболізмом UGT1A1, особливо для пацієнтів, яким вводять дози > 180 мг/м², або ослаблених пацієнтів. Слід звернути увагу на відповідні клінічні рекомендації щодо рекомендацій щодо дозування для таких пацієнтів. Подальші дози можуть бути збільшені залежно від індивідуальної переносимості лікування.

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

«Фармакокінетика»).

Порушення з боку печінки.

На вихідному рівні та перед початком кожного циклу слід проводити печінкові проби.

Пацієнтам із рівнем білірубину вище верхньої межі норми у 1,5-3 рази слід щотижня контролювати показники клінічного аналізу крові у зв'язку зі зниженням кліренсу іринотекану (див. розділ «Фармакокінетика»), що підвищує ризик гематотоксичності. Не слід вводити Іринотекан Амакса пацієнтам із рівнем білірубину вище верхньої межі норми більш ніж у 3 рази (див. розділ «Протипоказання»).

Нудота та блювання.

Перед кожним введенням лікарського засобу Іринотекан Амакса рекомендується з профілактичною метою застосовувати протиблювальні препарати. При застосуванні препарату часто повідомлялося про виникнення нудоти та блювання. Пацієнти з блюванням, що супроводжується відстроченою діареєю, потребують госпіталізації у найкоротший термін для проведення належного лікування.

Гострий холінергічний синдром.

За відсутності клінічних протипоказань (див. розділ «Побічні реакції») у разі розвитку гострого холінергічного синдрому (рання діарея у комбінації з різноманітними іншими ознаками та симптомами, такими як підвищена пітливість, спазми у животі, міоз та підвищене слиновиділення) слід вводити 0,25 мг атропіну сульфату підшкірно. Появу цих симптомів, які можуть спостерігатися протягом або одразу після інфузії іринотекану, пов'язують з антихолінестеразною активністю початкової сполуки іринотекану. Передбачається, що при застосуванні більш високих доз іринотекану частота їх виникнення зростатиме.

Лікувати пацієнтів з астмою слід з обережністю. Пацієнтам із гострим холінергічним синдромом тяжкого ступеня перед кожним наступним застосуванням препарату Іринотекан Амакса рекомендовано проводити профілактичне лікування атропіну сульфатом.

Розлади з боку дихальної системи.

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

Екстравазація.

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

Пацієнти літнього віку.

У зв'язку з більшою частотою зниження біологічних функцій, зокрема функції печінки, пацієнтам літнього віку дозу препарату Іринотекан Амакса слід підбирати з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Хронічні запальні захворювання кишечника та/або обструкція кишечника.

Пацієнтам не слід застосовувати Іринотекан Амакса доки наявна обструкція кишечника (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Спостерігалось 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 чи діареї. Крім того, надходили повідомлення про поодинокі випадки порушення функції нирок внаслідок синдрому лізису пухлини.

Розлади з боку серця.

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

Розлади з боку судин.

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

Променева терапія.

Пацієнти, які раніше отримували опромінення органів малого таза або черевної порожнини, входять до групи підвищеного ризику розвитку мієлосупресії на тлі лікування іринотеканом. Лікарі мають 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). Цій групі пацієнтів може знадобитися коригування дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Період годування груддю.

У зв'язку з можливістю виникнення побічних реакцій у грудних дітей годування груддю слід припинити на час лікування препаратом (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

У зв'язку з можливістю генотоксичності жінкам репродуктивного віку рекомендовано використовувати вискоєфективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 6 місяців після застосування останньої дози іринотекану.

У зв'язку з можливістю генотоксичності слід рекомендувати пацієнтам-чоловікам із партнерами-жінками з репродуктивним потенціалом використовувати ефективні засоби

контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після застосування останньої дози іринотекану (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інші фактори.

Оскільки препарат містить D-сорбіт, який є джерелом фруктози, його не можна застосовувати для лікування пацієнтів зі спадковою непереносимістю фруктози (СНФ). У немовлят та маленьких дітей віком до 2 років може ще не бути діагностовано СНФ. Лікарські засоби, які містять фруктозу та вводяться внутрішньовенно, можуть мати небезпечні для життя ефекти у людей зі СНФ, тому їх не слід вводити таким пацієнтам, якщо немає гострої клінічної необхідності або немає альтернативи.

Перед застосуванням цього лікарського засобу у кожного пацієнта слід зібрати анамнез щодо симптомів СНФ.

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

Флакони Іринотекан Амакса об'ємом наповнення 2 мл та 5 мл містять менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільні від натрію.

Флакон Іринотекан Амакса об'ємом наповнення 15 мл містить 36 мг/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція.

У зв'язку з можливістю генотоксичності жінкам репродуктивного віку рекомендовано використовувати високоефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 6 місяців після застосування останньої дози іринотекану (див. розділ «Особливості застосування»).

У зв'язку з можливістю генотоксичності слід рекомендувати пацієнтам-чоловікам із партнерками-жінками з репродуктивним потенціалом використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та протягом 3 місяців після застосування останньої дози іринотекану (див. розділ «Особливості застосування»).

Період вагітності.

Дані щодо застосування іринотекану вагітним жінкам обмежені. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що іринотекан чинить ембріотоксичну та тератогенну дію. Беручи до уваги результати досліджень на тваринах та механізм дії іринотекану, не слід застосовувати даний препарат під час вагітності, особливо у

першому триместрі, за винятком нагальної потреби. Жінкам дітородного віку не застосовувати іринотекан, доки не буде виключена вагітність. Необхідно уникати вагітності, якщо хтось із партнерів отримує іринотекан.

Вплив на репродуктивну функцію.

Інформація щодо впливу іринотекану на репродуктивну функцію людини відсутня. У дослідженнях на тваринах були документально зареєстровані побічні реакції іринотекану на репродуктивну функцію потомства. Перед початком застосування препарату необхідно розглянути можливість консультування пацієнтів щодо збереження статевих клітин.

Період годування груддю.

Доступні дані обмежені, але вони дозволяють припустити, що іринотекан та його метаболіти виділяються у грудне молоко людини. Відповідно, через можливість виникнення побічних реакцій у дітей, яких годують груддю, на час лікування іринотеканом годування груддю слід призупинити (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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

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

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений виключно для дорослих. Розчин для інфузій необхідно розбавити і вводити у периферичну або центральну вену.

Приготування розчину для внутрішньовенного введення.

Подібно до інших препаратів, що вводять шляхом ін'єкції, розчин препарату Іринотекан Амакса слід готувати з дотриманням вимог асептики. Якщо у флаконі або після розчинення є помітний преципітат, препарат слід утилізувати з дотриманням стандартних процедур утилізації цитотоксичних препаратів.

Дотримуючись норм асептики, відбирають каліброваним шприцом необхідну кількість розчину препарату Іринотекан Амакса з флакона та вводять дозу в пакет або пляшку об'ємом 250 мл, що містить 0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози. Ретельно перемішують розчин, вручну обертаючи ємність.

Рекомендовані дози.

При монотерапії препарат Іринотекан Амакса зазвичай призначають 1 раз на 3 тижні.

Водночас пацієнтам, яким може знадобитися більш ретельний нагляд або які знаходяться у групі підвищеного ризику розвитку тяжкої нейтропенії, можна розглянути щотижневу схему застосування препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Моноterapia (для пацієнтів, які раніше отримували лікування).

Рекомендована доза препарату Іринотекан Амакса становить 350 мг/м² поверхні тіла, введених шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 30–90 хв через кожні 3 тижні (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінована терапия (для пацієнтів, які раніше не отримували лікування).

Ефективність та безпеку застосування іринотекану у комбінації з 5-ФУ та ФК оцінювали за нижчезазначеною схемою дозування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Рекомендована доза іринотекану становить 180 мг/м² 1 раз на 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30–90 хвилин, після чого вводять ФК і 5-ФУ. Інформацію про дози і способи супутнього введення цетуксимабу можна знайти в короткій характеристиці 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. Для отримання інформації про дозування та способи застосування бевацизумабу, зверніться до короткої характеристики даного лікарського засобу. Інформацію про дозування та застосування іринотекану в комбінації з капецитабіном див. у розділі «Фармакологічні властивості» та у відповідних розділах короткої характеристики капецитабіну.

Корекція дози.

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

На початку наступного курсу введення шляхом інфузії дозу препарату Іринотекан Амакса та 5-ФУ, якщо застосовується, слід знижувати залежно від проявів побічних реакцій найтяжчого ступеня, що спостерігалися під час попередньої інфузії. Слід відкласти початок лікування на 1–2 тижні для зникнення пов'язаних з лікуванням побічних реакцій.

При розвитку нижчезазначених побічних реакцій дозу препарату Іринотекан Амакса та/або 5-ФУ, якщо застосовується, слід знизити на 15–20 %:

- гематотоксичність (нейтропенія IV ступеня, фебрильна нейтропенія (нейтропенія III–IV ступеня, що супроводжується гарячкою II–IV ступеня), тромбоцитопенія та лейкопенія (IV ступеня));
- негематологічна токсичність (III–IV ступеня).

Слід дотримуватися рекомендацій з модифікації дози цетуксимабу при його застосуванні в комбінації з іринотеканом згідно з інформацією, наведеною в короткій характеристиці цетуксимабу.

Інформацію про модифікацію дози бевацизумабу при комбінованому лікуванні бевацизумабом з

іринотеканом/5-ФУ/ФК можна знайти в короткій характеристиці бевацизумабу.

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. Для інформації про коригування дози у разі комбінованої терапії зверніться до короткої характеристики капецитабіну.

Тривалість лікування.

Лікування препаратом Іринотекан Амакса слід продовжувати до об'єктивного прогресування захворювання або до розвитку ознак неприпустимої токсичності.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Монотерапія.

- Пацієнтам з індексом загального стану ≤ 2 за шкалою ВООЗ початкову дозу лікарського засобу Іринотекан Амакса необхідно визначати за рівнем білірубіну в крові (при збільшенні рівня білірубіну вище верхньої межі норми не більше ніж у 3 рази). У таких пацієнтів з гіпербілірубінемією та протромбіновим часом, більшим на 50 %, кліренс іринотекану знижується (див. розділ «Фармакокінетика»), внаслідок чого зростає ризик розвитку гематотоксичності. Тому такій категорії пацієнтів слід щотижня контролювати показники клінічного аналізу крові.
- Пацієнтам із рівнем білірубіну вище верхньої межі норми не більш ніж у 1,5 рази рекомендована доза препарату становить 350 мг/м^2 поверхні тіла.
- Пацієнтам із рівнем білірубіну вище верхньої межі норми у 1,5–3 рази рекомендована доза становить 200 мг/м^2 поверхні тіла.
- Пацієнтам із рівнем білірубіну вище верхньої межі норми більш ніж у 3 рази не слід застосовувати іринотекан (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Інформація щодо застосування іринотекану у комбінації з іншими препаратами пацієнтам з ураженнями печінки відсутня.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Застосовувати Іринотекан Амакса пацієнтам із порушеннями функції нирок не рекомендується, оскільки дослідження щодо застосування препарату такій категорії пацієнтів не проводилося (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку.

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

Подібно до інших протипухлинних препаратів, Іринотекан Амакса слід готувати до

застосування та вводити з обережністю. Використання захисних окулярів, маски та рукавичок є обов'язковим.

У разі потрапляння концентрату або розчину для інфузії на шкіру слід негайно змити розчин та ретельно вимити місце контакту водою з милом, а у разі потрапляння на слизові оболонки – слід негайно змити водою.

Утилізація.

Усі матеріали, що застосовуються для розчинення та введення препарату, підлягають утилізації відповідно до стандартних процедур медичного закладу, що застосовуються до цитотоксичних препаратів.

Діти.

Препарат призначений для застосування тільки дорослими.

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 іринотекану не існує. Слід проводити максимально інтенсивне підтримуюче лікування, щоб запобігти зневодненню внаслідок діареї та 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 ($\geq 1/10$) 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 перелічені нижче побічні реакції, розцінені як можливо або ймовірно пов'язані із застосуванням препарату Іринотекан Амакса, повідомлялося для 765 пацієнтів, які отримували рекомендовану дозу 350 мг/м² у вигляді монотерапії. У межах кожної частотної групи побічні реакції наведені у порядку зменшення ступеня тяжкості. Частота побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути оцінена з наявних даних).

Побічні реакції, про які повідомляли під час монотерапії іринотеканом (за схемою 350 мг/м ² кожні 3 тижні)		
Клас системи органів MedDRA	Частота	Побічна реакція
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, гарячка, астения
Лабораторні дослідження	Часто	Підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня трансаміназ (АЛТ і АСТ), підвищення рівня білірубину, 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 у приблизно 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/мм³) спостерігався у 22,6 % пацієнтів. У циклах терапії, що підлягали оцінюванню, у 18 % кількість нейтрофілів була менше 1000 клітин/мм³, включаючи 7,6 % з кількістю нейтрофілів < 500 клітин/мм³. Повне відновлення показників зазвичай тривало до

22 днів.

Гарячка з нейтропенією тяжкого ступеня спостерігалася у 6,2 % пацієнтів та 1,7 % всіх циклів терапії.

Епізоди *інфекцій* 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.

Про анемію повідомляли приблизно у 58,7 % пацієнтів (8 % із рівнем гемоглобіну <8 г/дл та 0,9 % із рівнем гемоглобіну <6,5 г/дл).

Тромбоцитопенія (<100000 клітин/мм³) 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/мм³. 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 чи білірубіну спостерігалася 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 спостерігалася 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, вугровий висип 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 реакцій, що спостерігалися при монотерапії капецитабіном або траплялися з вищою частотою порівняно з монотерапією капецитабіном.

Дуже часто, усі ступені тяжкості побічних реакцій: тромбоз/емболія.

Часто, усі 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 із додаванням бевацизумабу до болюсної дози препаратів іринотекан/5-ФУ/ФК. Крім того, при застосуванні цієї схеми лікування спостерігалось 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 побічні 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 ймовірно, пов'язані із застосуванням терапії, з боку таких класів систем органів: кров та лімфатична система, шлунково-кишковий тракт, шкіра та підшкірна тканина.

Далі наведені побічні реакції, що, можливо або ймовірно, були пов'язані із застосуванням іринотекану і про які повідомляли у 145 пацієнтів, які отримували іринотекан у рекомендованій дозі 180 мг/м² 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)		
Клас системи органів MedDRA	Частота	Побічна реакція
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	Зниження 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	Гарячка
Лабораторні дослідження	Дуже часто	Підвищення рівня трансаміназ (АЛТ і АСТ), підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня лужної фосфатази в 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/мм³) був у 9,8 % пацієнтів. У циклах терапії, що підлягали оцінюванню, у 67,3 % пацієнтів кількість нейтрофілів була менше 1000 клітин/мм³, включаючи 2,7 % з кількістю нейтрофілів <500 клітин/мм³. Повне відновлення показників зазвичай тривало до 7-8 днів.

Гарячка з нейтропенією тяжкого ступеня спостерігалася у 3,4 % пацієнтів та 0,9 % всіх циклів терапії.

Епізоди інфекції були 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/мм³) спостерігалася у 32,6 % пацієнтів та 21,8 % всіх циклів терапії. Випадків тромбоцитопенії тяжкого ступеня (<50000 клітин/мм³) не спостерігалось.

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.

Гарячка 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 білірубину спостерігалось у 15 %, 11 %, 11 % та 10 % пацієнтів відповідно у разі відсутності прогресуючих метастазів у печінці. Транзиторне підвищення рівнів цих показників III ступеня тяжкості спостерігалось у 0 %, 0 %, 0 % та 1 % пацієнтів відповідно. Випадків IV ступеня тяжкості даної побічної реакції не спостерігалось.

Дуже рідко надходили повідомлення про підвищення рівнів 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 наступні 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, непритомність, 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).

Клас системи органів MedDRA	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Псевдомембранозний коліт, один випадок якого був документально підтверджений результатом бактеріологічного аналізу (<i>Clostridium difficile</i>); 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; анафілактичні реакції
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 дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Інтерстиціальні захворювання легень, що проявляються у вигляді легеневих інфільтратів, під час лікування іринотеканом спостерігаються нечасто (повідомлялося 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 кишечника
З боку шкіри та підшкірної тканини	Шкірні реакції
Загальні розлади та реакції у місці введення ін'єкції	Реакції у місці інфузії
Лабораторні дослідження	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
З боку м'язово-скелетної системи та сполучної тканини	Скорочення м'язів або судоми
З боку нирок та сечовидільної системи	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***
З боку судин	Гіпотензія***
З боку гепатобіліарної системи	Стеатогепатит; стеатоз 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Воно дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу.

Термін придатності.

Запечатаний флакон: 3 роки.

Після розбавлення: хімічна і фізична стабільність при застосуванні була продемонстрована у

розчинах для інфузій (0,9 % розчин (маса/об'єм) натрію хлориду та 5 % розчин (маса/об'єм) глюкози) при температурі 15–25 °С протягом 12 годин або при температурі 2–8 °С протягом 48 годин, за наявності захисту від світла.

З мікробіологічної точки зору розчин препарату підлягає негайному використанню. Якщо розчин не введено одразу після приготування, то відповідальність за умови та термін зберігання розчину до моменту його введення несе користувач. Якщо розчин готували не в контрольованих та валідованих асептичних умовах, то його слід зберігати при 2–8 °С протягом не довше ніж 24 години.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

Несумісність.

Даний лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім вказаних у розділі «Особливі заходи безпеки».

Упаковка.

По 2 мл, 5 мл або 15 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АкВіда ГмбХ/AqVida GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Кайзер-Вільгельм-Штр. 89, 20355 Гамбург, Німеччина/Kaiser-Wilhelm-Str. 89, 20355 Hamburg, Germany.

Заявник.

Амакса ЛТД/Амаха LTD.

Місцезнаходження заявника.

31 Джон Ісліп Стріт, Лондон SW1P 4FE, Велика Британія/31 John Islip Street, London SW1P 4FE, United Kingdom.