

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.02.2016 № 77
Реєстраційне посвідчення
№UA/14902/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.02.2020 № 236

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. Інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X19.

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, що у порівнянні 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 ацетилхоліністерази.

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 області промотора; цей варіант носить назву UGT1A1*28. Такий варіант, а також інші спадкові порушення експресії UGT1A1 (такі як синдром Жильбера або синдром Кріглера-Найяра) пов'язують зі зниженою активністю цього ферменту. Результати метааналізу свідчать, що пацієнти із синдромом Кріглера-Найяра (тип 1 та 2) або гомозиготи за алелем UGT1A1*28 (синдром Жильбера) входять до групи підвищеного

ризиком виникнення гематологічної токсичності (III та IV ступенів) після введення середніх або високих доз іринотекану ($>150 \text{ мг/м}^2$). Взаємозв'язок між генотипом UGT1A1 та виникненням діареї внаслідок дії іринотекану не встановлено.

Пацієнтам, що є 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 «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). На сьогодні недостатньо клінічних даних для висновку щодо доцільності генотипування пацієнтів за алелями UGT1A1.

Фармакокінетика.

Після введення іринотекану в дозі $100\text{--}750 \text{ мг/м}^2$ шляхом 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні спостерігається дво- або трифазова плазмова елімінація іринотекану. Середній плазмовий кліренс – 15 л/год/м^2 , об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{dss}) – 157 л/м^2 поверхні тіла. Середній період напіввиведення з плазми під час першої фази трифазової моделі становив 12 хв, під час другої фази – 2,5 години, під час третьої фази – 14,2 години. Плазмова елімінація SN-38 була двофазова з середнім кінцевим періодом напіввиведення 13,8 години.

Зв'язування з білками плазми становить приблизно 30–68 % для іринотекану і 95 % для метаболіту SN-38.

Більше 50 % дози іринотекану, введенного 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/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 показниками функції печінки.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком:

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

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

У комбінації з 5-фторурацилом, фолінієвою кислотою 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 з метастатичним колоректальним раком.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Результати декількох досліджень продемонстрували, що одночасне застосування протисудомних препаратів-індукторів СYP3A (таких як 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 з жовчю.

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

Слід дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори (наприклад кетоконазол) або індуктори (наприклад рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн) метаболізму лікарських препаратів через цитохром P450 3A4. Слід уникати одночасного застосування іринотекану та індукторів/інгібіторів даного метаболічного шляху, тому що це може призводити до змін метаболізму іринотекану.

У невеликому дослідженні фармакокінетики, де іринотекан у дозі 350 мг/м² поверхні тіла вводили у комбінації зі звіробоем (*Hypericum perforatum*) у дозі 900 мг, спостерігалось зниження концентрації SN-38, активного метаболіту іринотекану, у плазмі крові на 42 %. Тому не слід застосовувати звіробій одночасно з іринотеканом (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування іринотекану з 5-фторурацилом та фолінієвою кислотою (5-ФУ/ФК) у складі комбінованої терапії не змінює його фармакокінетику.

Атазанавіру сульфат. Одночасне призначення іринотекану з атазанавіру сульфатом (потужний інгібітор СYP3A4 та UGT1A1) може підвищувати системну експозицію активного метаболіту іринотекану SN-38. Лікарям слід враховувати цю можливість при одночасному призначенні цих двох препаратів.

Взаємодії, характерні для всіх цитотоксичних препаратів.

У зв'язку з підвищенням ризику виникнення тромбозів пацієнтам з пухлинними захворюваннями часто застосовують антикоагулянти. За наявності показань до призначення антикоагулянтів-антагоністів вітаміну К необхідно частіше ніж звичайно контролювати показник МНВ (Міжнародного нормалізованого відношення). Це пов'язано з вузьким терапевтичним діапазоном цих препаратів, високою індивідуальною варіабельністю показників

тромбогенності крові та можливістю взаємодії антикоагулянтів для внутрішнього застосування та протиракових хіміотерапевтичних препаратів.

Лікарські засоби, одночасне призначення яких з препаратом Іринотекан Амакса протипоказано.

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

Лікарські засоби, одночасне призначення яких з препаратом Іринотекан Амакса не рекомендовано.

Живі атенуйовані вакцини (за винятком вакцини проти жовтої гарячки) – через ризик виникнення системних захворювань з можливим летальним наслідком (наприклад інфекції). Цей ризик збільшується, якщо у пацієнтів уже пригнічена імунна система внаслідок основного захворювання. Слід застосовувати інактивовані вакцини, якщо вони існують (поліомієліт).

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

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

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

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

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

При виникненні діареї, лейкопенії або нейтропенії тяжкого ступеня при комбінованій терапії бевацизумабом та іринотеканом пацієнтам слід змінювати дозу іринотекану, як це вказано у розділі «Спосіб застосування та дози».

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 з факторами ризику, зокрема пацієнтів з 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.

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, пацієнти повинні 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 лоперамід у (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/мм³), 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 лоперамід у.

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.

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.

Порушення з боку печінки.

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

Пацієнтам з 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») та підвищеним ризиком гематотоксичності. Не слід вводити

Іринотекан Амакса пацієнтам з рівнем білірубіну вище верхньої межі норми більш ніж у 3 рази (див. розділ «Протипоказання»).

Нудота та блювання.

Перед початком кожного курсу лікування лікарським засобом Іринотекан Амакса рекомендується з профілактичною метою застосовувати протиблювотні 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. Лікувати пацієнтів з астмою слід з обережністю. Пацієнтам з гострим холінергічним синдромом тяжкого ступеня перед застосуванням наступних доз 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 з 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.

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»).

Пацієнти з обструкцією кишечника.

Пацієнтам не слід застосовувати Іринотекан Амакса до зникнення обструкції кишечника (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти з порушеннями функцій нирок.

Досліджень цієї категорії пацієнтів не проводили (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Інші фактори.

Оскільки препарат містить D-сорбіт, його не можна застосовувати для лікування пацієнтів зі спадковою непереносимістю фруктози.

У пацієнтів зі зневодненням внаслідок діареї та/або блювання, а також у пацієнтів з сепсисом відзначалися нечасті випадки ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії або недостатності кровообігу.

Протягом лікування та щонайменше протягом 3-х місяців після завершення лікування пацієнтам слід застосовувати засоби контрацепції.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності.

Даних щодо застосування іринотекану вагітним жінкам немає. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що іринотекан чинить ембріотоксичну та тератогенну дію. Таким чином, 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. Користь від лікування слід порівнювати з можливим ризиком для плода в кожному окремому випадку.

Жінки, які можуть завагітніти.

Жінкам, які можуть завагітніти, і чоловікам репродуктивного віку слід вживати ефективних контрацептивних заходів протягом лікування та 3 місяці після лікування.

Вплив на репродуктивну функцію.

Інформація стосовно впливу іринотекану на репродуктивну функцію людини відсутня. У дослідженнях на тваринах були документально зареєстровані побічні реакції іринотекану на репродуктивну функцію потомства.

Період годування груддю.

Невідомо, чи виділяється іринотекан у грудне молоко людини. Мічений ^{14}C іринотекан був виявлений у молоці самок щурів. Відповідно, через можливість виникнення побічних реакцій у дітей, яких годують груддю, на час лікування іринотеканом годування груддю слід призупинити (див. розділ «Протипоказання»).

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 до внутрішньовенного введення розчину.

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 ємкість.

Рекомендовані дози.

Моноterapia (для пацієнтів, які раніше отримували лікування).

Рекомендована доза препарату Іринотекан Амакса становить 350 мг/м^2 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-фторурацилом (5-ФУ) та фолінієвою кислотою (ФК) оцінювали за нижчезазначеною схемою дозування (див. розділ «Фармакодинаміка»). Рекомендована доза іринотекану становить 180 мг/м^2 1 раз на 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30–90 хвилин, після чого вводять фолінієву кислоту і 5-фторурацил. 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.

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.

Тривалість лікування.

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

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

Монотерапія.

Пацієнтам з індексом загального стану ≤ 2 за шкалою ВООЗ початкову дозу лікарського засобу Іринотекан Амакса необхідно визначати за рівнем білірубину в крові. 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 з рівнем білірубину вище верхньої межі норми не більш ніж у 1,5 рази рекомендована доза препарату становить 350 мг/м² поверхні тіла.

- Пацієнтам з рівнем білірубину вище верхньої межі норми у 1,5-3 рази рекомендована доза становить 200 мг/м² поверхні тіла.

- Пацієнтам з рівнем білірубину 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 порушенням функцій нирок.

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

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.

Всі 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 антитоду до іринотекану не існує. Слід проводити максимально інтенсивне підтримуюче лікування, щоб запобігти зневодненню внаслідок діареї та вилікувати можливі інфекційні ускладнення.

Побічні реакції.

Описані у цьому розділі побічні реакції стосуються іринотекану.

Найчастіші побічні реакції: рання і відстрочена діарея, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, алопеція і гарячка за відсутності інфекційного захворювання. Прояви токсичності, що потребують обмеження дози і серйозні побічні ефекти, які вимагають негайної медичної допомоги: рання та відстрочена діарея, що можуть бути тяжкого ступеня та стійкими, нейтропенія, нудота та/або блювання і ускладнене дихання.

Частота побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; рідко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; дуже рідко $< 1/10000$; частота невідома – не можуть бути оцінені з наявних даних. Про перелічені нижче побічні реакції, розцінені як можливо або імовірно пов'язані із застосуванням препарату Іринотекан Амакса, повідомлялося для 765 пацієнтів, які отримували препарат як монотерапію в рекомендованій дозі 350 мг/м² поверхні тіла, та для 145 пацієнтів, які отримували Іринотекан Амакса у комбінації з 5-ФУ або ФК кожні 2 тижні у рекомендованій дозі 180 мг/м² поверхні тіла.

Розлади шлунково-кишкового тракту.

Відстрочена діарея.

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

- Монотерапія: діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 20 % пацієнтів, які дотримувались рекомендацій щодо лікування діареї. Протягом циклів лікування, що піддавались оцінці, діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 14 % пацієнтів. Медіана розвитку першого епізоду рідких випорожнень становила 5 днів з моменту введення препарату Іринотекан Амакса.
- Комбінована терапія: діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 13,1 % пацієнтів, які дотримувались рекомендацій щодо лікування діареї. Протягом циклів лікування, що піддавались оцінці, діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 3,9 % пацієнтів.

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

Нудота та блювання.

- Монотерапія: нудота та блювання тяжкого ступеня спостерігалися приблизно у 10 % пацієнтів, які отримували протиблювотні засоби.
- Комбінована терапія: спостерігалася нижча частота розвитку нудоти та блювання тяжкого ступеня (2,1 % та 2,8 % пацієнтів відповідно).

Зневоднення.

Були описані часті випадки зневоднення, що зазвичай було пов'язане з діареєю та/або блюванням. У пацієнтів зі зневодненням, що асоціювалося з діареєю та/або блюванням, відзначалися нечасті випадки ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії або недостатності

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

Інші розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

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

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

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

Розлади з боку системи крові.

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

- Монотерапія: нейтропенія спостерігалася у 78,7 % пацієнтів; при цьому у 22,6 % від зазначеної кількості пацієнтів нейтропенія була тяжкого ступеня (рівень нейтрофілів <500 клітин/мм³). Протягом циклів лікування, що піддавались оцінці, у 18 % пацієнтів число нейтрофілів знижувалось до рівня менше 1000 клітин/мм³, а у 7,6 % – до рівня менше 500 клітин/мм³. Зазвичай повне одужання наступало до 22-го дня. Про розвиток гарячки з тяжкою нейтропенією повідомлялося у 6,2 % пацієнтів в 1,7 % циклів лікування. Інфекційні захворювання розвивались приблизно у 10,3 % пацієнтів (2,5 % циклів лікування). Приблизно у 5,3 % пацієнтів (1,1 % циклів лікування) інфекційні захворювання були пов'язані з тяжкою нейтропенією та у 2 випадках призвели до летального наслідку. Приблизно для 58,7 % пацієнтів повідомлялося про анемію (у 8 % рівень гемоглобіну був менше ніж 8 г/дл, а у 0,9 % – менше ніж 6,5 г/дл). У 7,4 % пацієнтів (1,8 % циклів) спостерігалася тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів <100000 /мм³); у 0,9 % пацієнтів (0,2 % циклів) кількість тромбоцитів знижувалась до ≤ 50000 /мм³. Майже у всіх пацієнтів одужання наставало до 22 дня.

- Комбінована терапія: нейтропенія спостерігалася у 82,5 % пацієнтів, при цьому у 9,8 % із зазначеної кількості пацієнтів нейтропенія була тяжкого ступеня (рівень нейтрофілів <500 клітин/мм³). Протягом циклів лікування, що піддавались оцінці, у 67,3 % пацієнтів число нейтрофілів знижувалось до рівня менше 1000 клітин/мм³, а у 2,7 % – до рівня менше 500 клітин/мм³. Зазвичай повне одужання наступало до 7-8 дня. У 3,4 % пацієнтів та у 0,9 % циклів лікування виникала гарячка з тяжкою нейтропенією. Інфекційні захворювання розвивались приблизно у 2 % пацієнтів (0,5 % циклів лікування); приблизно у 2,1 % пацієнтів (0,5 % циклів лікування) інфекційні захворювання були пов'язані з тяжкою нейтропенією та у одному випадку призвели до летального наслідку. У 97,2 % пацієнтів повідомлялося про анемію (у 2,1 % рівень гемоглобіну був меншим за 8 г/дл). Тромбоцитопенія (<100000 тромбоцитів/мм³) спостерігалася у 32,6 % пацієнтів та у 21,8 % циклах лікування. Випадків тяжкої тромбоцитопенії (рівень тромбоцитів <50000 /мм³) не спостерігалася.

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

Інфекції та інвазії.

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

Системні розлади та реакції у місці проведення інфузії.

Гострий холінергічний синдром.

Тимчасовий гострий холінергічний синдром тяжкого ступеня спостерігався у 9 % пацієнтів при монотерапії та у 1,4 % пацієнтів при комбінованій терапії. Основними симптомами цього

синдрому були рання діарея та різноманітні інші симптоми, такі як біль у животі, кон'юнктивіт, риніт, артеріальна гіпотензія, розширення судин, підвищена пітливість, озноб, нездужання, запаморочення, порушення зору, міоз, посилене сльозо- та слиновиділення, що виникали під час інфузії чи протягом 24 годин після інфузії препарату Іринотекан Амакса. Ці симптоми зникали після введення атропіну (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Розлади з боку серця.

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

Розлади з боку дихальної системи.

При застосуванні іринотекану випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів, що проявляється у вигляді утворення інфільтратів у легенях, зустрічалися нечасто. Повідомлялося про розвиток такого раннього ефекту, як задишка (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин.

Алопеції оборотного характеру виникала дуже часто. Нечасто повідомлялося про розвиток шкірних реакцій легкого ступеня.

Розлади з боку імунної системи.

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

Розлади з боку кістково-м'язової системи.

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

Лабораторні дослідження.

При монотерапії іринотеканом спостерігається транзиторне і від слабкого до помірного ступеня підвищення рівнів трансаміназ, лужної фосфатази або білірубину в сироватці крові при відсутності прогресуючих метастазів печінки; підвищення рівнів гамма-глутамілтранспептидази, транзиторне і від слабкого до помірного ступеня підвищення рівнів креатиніну у сироватці крові; при терапії іринотеканом у складі комбінованої терапії спостерігаються транзиторні рівні (I та II ступеня) аланінамінотрансферази, глутамат-оксалотрансамінази, лужної фосфатази або білірубину в сироватці крові відповідно при відсутності прогресуючих метастазів печінки.

Транзиторний III ступінь спостерігається у пацієнтів, IV ступінь не спостерігається.

Зустрічаються підвищення рівня амілази і/або ліпази; випадки гіпокаліємії та гіпонатріємії, які, головним чином, зумовлені діареєю та блюванням. Гіпомагnezіємія.

Розлади нервової системи.

У постмаркетинговому періоді дуже рідко повідомлялося про тимчасові розлади мовлення, пов'язані з застосуванням препарату Іринотекан Амакса.

Розлади репродуктивної системи: біль у молочних залозах.

У клінічних дослідженнях повідомлялося про додаткові реакції, пов'язані із застосуванням препарату, але такі реакції не задовольняють зазначені вище критерії (реакції I–IV ступенів за NCI, що зустрічаються у більш ніж 10 % учасників, або явища III–IV ступенів за NCI, пов'язані із застосуванням препарату). Такими реакціями є риніт, посилене слиновиділення, міоз, сльозотеча, підвищена пітливість, почервоніння обличчя, брадикардія, запаморочення, синдром розпаду пухлини та утворення виразок товстої кишки.

Післяреєстраційне спостереження.

- Розлади з боку серцево-судинної системи.

Після застосування іринотекану спостерігалися випадки розвитку ішемії міокарда, переважно у пацієнтів з наявними захворюваннями серця, іншими відомими факторами ризику розвитку захворювань серця та у пацієнтів, які раніше отримували цитотоксичну хіміотерапію.

- *Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.*

Були описані нечасті випадки обструкції травного тракту, кишкової непрохідності, розширення товстої кишки або шлунково-кишкової кровотечі, а також рідкісні випадки коліту (у тому числі тифліту), ішемічного та виразкового коліту. У деяких випадках коліт був ускладнений утворенням виразок, кровотечею, кишковою непрохідністю або розвитком інфекційного захворювання. Також повідомлялося про випадки непрохідності без попереднього коліту. Повідомлялося про рідкісні випадки перфорації кишкового тракту.

Рідко спостерігалися випадки розвитку безсимптомного панкреатиту або безсимптомного підвищення рівня ферментів підшлункової залози.

- *Гіповолемія.*

Повідомлялося про випадки порушення функцій нирок та гострої ниркової недостатності, зазвичай у пацієнтів з інфекційними захворюваннями та/або зниженням об'єму циркулюючої крові, спричиненими шлунково-кишковою токсичністю тяжкого ступеня. У пацієнтів зі зневодненням внаслідок діареї та/або блювання, а також у пацієнтів із сепсисом спостерігалися випадки ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії або недостатності кровообігу.

- *Розлади з боку імунної системи.*

Повідомлялося про розвиток реакцій гіперчутливості, у тому числі тяжких анафілактичних або анафілактоїдних реакцій.

- *Розлади з боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин.*

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

- *Розлади з боку нервової системи.*

У пацієнтів, які застосовували іринотекан, повідомлялося про порушення мовлення, як правило, транзиторне. У окремих випадках порушення мовлення пов'язували з холінергічним синдромом, що розвивався під час інфузії іринотекану або протягом короткого часу після інфузії.

- *Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.*

Під час лікування іринотеканом можливі випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів, що проявляється у вигляді утворення інфільтратів у легенях. Повідомлялося про розвиток такої ранньої реакції, як задишка. Також повідомлялося про розвиток гикавки.

- *Дослідження.*

Повідомлялося про випадки розвитку гіпонатріємії, що переважно були пов'язані з діареєю та блюванням. Повідомлялося про підвищення рівнів трансаміназ (тобто АЛТ та АСТ) у сироватці крові при відсутності прогресуючих метастазів у печінку.

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 заморожувати.

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 його адреса місця провадження 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.

Дата останнього перегляду.

04.02.2020