

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАМПТОМЕДА
(CAMPTOMEDA)

Склад:

діюча речовина: іринотекан;

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

допоміжні речовини: сорбіт (Е 420), кислота молочна, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, світло-жовтого кольору розчин, вільний від видимих механічних включень.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Іринотекан. Код АТХ L01X X19.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Іринотекан – антинеопластичний засіб, напівсинтетична похідна камптотецину – алкалоїду камптотеки гострої (*Camptotheca acuminata*), специфічний інгібітор топоізомерази I.

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

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

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

У діапазоні доз 50 – 350 мг/м² площа під кривою концентрація/час (AUC) іринотекану збільшується лінійно та дозозалежно; AUC SN-38 збільшується повільніше, ніж підвищується доза. Максимальна концентрація SN-38 досягається через 1 годину після закінчення 90-хвилинної інфузії іринотекану.

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

Метаболічне перевтілення іринотекану в активний метаболіт SN-38 опосередковане ферментом карбоксилестеразою і відбувається у печінці. Надалі SN-38 утворює глюкуронідний метаболіт шляхом кон'югації. SN-38-глюкуронід має 1/50 – 1/100 цитотоксичної активності SN-38 при аналізі на двох лініях клітин *in vitro*. Розподіл іринотекану в людини не повністю вивчено. Екскреція іринотекану з сечею становить 11 – 20 %, SN-38 – менше 1 %, SN-38-глюкуроніду – 3 %. Кумулятивна екскреція іринотекану і його метаболітів (SN-38 і SN-38-глюкуроніду) з жовчю і сечею протягом 48 годин після введення іринотекану коливається від 25 % (100 мг/м²) до 50 % (300 мг/м²).

Фармакокінетика в окремих популяціях

Особи літнього віку. Дослідження не виявили різниці фармакокінетики іринотекану, SN-38 і SN-38-глюкуроніду в осіб літнього віку і осіб віком до 65 років. Кінцевий термін напіврозпаду іринотекану в осіб віком до 65 років становив 5,5 години, а в осіб віком понад 65 років – 6 годин. AUC₀₋₂₄ SN-38 у пацієнтів віком понад 65 років була на 11 % вище, ніж у пацієнтів молодшого віку. Ця різниця не була статистично достовірною.

Стать. Фармакокінетика іринотекану не залежить від статі.

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

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком:

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

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

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

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

Протипоказання.

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

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

Особливі заходи безпеки.

Під час приготування та введення іринотекану слід бути обережними та користуватися окулярами, маскою та рукавичками. Якщо концентрат або приготовлений розчин для інфузій потрапив на шкіру, його слід негайно повністю змити водою з милом. Якщо концентрат або приготовлений розчин для інфузій потрапив на слизові оболонки, їх слід негайно промити водою.

Знищення

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

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

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

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

Одночасне застосування протисудомних препаратів, які індукують CYP3A (наприклад карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн), спричиняє зниження концентрації активного метаболіту SN-38. Необхідно з обережністю призначати лікування антиконвульсантами, неіндукційними ферментами, принаймні протягом 1 тижня до початку застосування іринотекану.

Кліренс іринотекану значно знижений у пацієнтів, котрі застосовують комбіновану терапію кетоконазолом, обумовлюючи підвищення концентрації SN-38. Застосування кетоконазолу варто припинити за 1 тиждень до початку терапії іринотеканом і не призначати його під час терапії іринотеканом.

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

Одночасне застосування атазанавіру сульфату, інгібітора CYP3A4 і UGT1A1, може підвищувати системну концентрацію SN-38, активного метаболіту іринотекану. Слід бути обережними при сумісному застосуванні препаратів, відомих як інгібітори (кетоконазол) або індуктори (рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн), препаратів, що метаболізуються системою цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування іринотекану з інгібіторами або індукторами цього метаболічного процесу може порушувати метаболізм іринотекану, тому такого поєднання препаратів слід уникати.

Взаємодії, характерні для всіх цитотоксичних препаратів.

У зв'язку з підвищенням ризику виникнення тромбозів у пацієнтів з пухлинними захворюваннями часто використовують антикоагулянти. При наявності показань до призначення антикоагулянтів-антагоністів вітаміну К необхідно частіше, ніж зазвичай, контролювати показник МНВ (міжнародне нормалізоване відношення). Це пов'язано з вузьким терапевтичним діапазоном цих препаратів, високою індивідуальною варіабельністю показників

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

Протипоказано одночасно застосовувати вакцини проти жовтої лихоманки через ризик розвитку генералізованої реакції на вакцину з летальним наслідком.

Не рекомендовано одночасно призначати:

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

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

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

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

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

Особливості застосування.

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

Враховуючи характер і частоту побічних ефектів, іринотекану гідрохлорид можна призначати, лише коли очікувана користь переважає можливий ризик:

- у разі лікування пацієнтів з наявністю фактора ризику, зокрема пацієнтів із показником загального стану здоров'я за індексом ВООЗ, що дорівнює 2;
- у поодиноких випадках, коли пацієнти не дотримуються рекомендацій щодо запобігання виникненню побічних ефектів (зокрема при необхідності негайної та тривалої антидіарейної терапії разом з підвищеним вживанням рідини). Такі пацієнти потребують ретельного клінічного контролю.

Пізня діарея.

Пацієнтам слід повідомити про ризик появи пізньої діареї, яка може виникати більш ніж через 24 години після введення іринотекану та в будь-який час перед наступним циклом. При лікуванні у режимі монотерапії медіанний час розвитку першого епізоду рідких випорожнень становив 5 днів з моменту введення препарату. Пацієнтам необхідно негайно повідомити лікаря про частоту таких епізодів і розпочати відповідне лікування.

До групи підвищеного ризику розвитку діареї належать пацієнти, які раніше отримували променеви терапію на ділянку черевної порожнини і таза; пацієнти, у яких раніше відзначався гіперлейкоцитоз, а також пацієнти з індексом стану здоров'я ≥ 2 ; пацієнти жіночої статі. Якщо діарею не лікувати належним чином, вона може стати загрозливою для життя, особливо у тих випадках, коли діарея супроводжується нейтропенією.

При появі першого епізоду рідкого випорожнення пацієнту необхідно призначити часте пиття рідини, що містить електроліти, і негайно провести відповідну протидіарейну терапію.

Рекомендована протидіарейна терапія включає лоперамід у високих дозах (4 мг на перший прийом, потім по 2 мг кожні 2 години). Цю терапію слід продовжувати ще протягом 12 годин після останнього епізоду рідкого випорожнення, але не більше 48 годин через ризик паралітичної кишкової непрохідності.

При діареї, що супроводжується нейтропенією (кількість нейтрофілів менше 0,5 г/л), крім антидіарейних препаратів, з профілактичною метою призначають антибіотики широкого спектра дії.

Крім випадків застосування антибіотикотерапії, необхідна госпіталізація для лікування діареї в таких ситуаціях: діарея, що супроводжується пропасницею; тяжка діарея (що потребує

внутрішньовенної гідратації); діарея, що триває більше 48 годин, незважаючи на високодозову терапію лоперамідом.

Лоперамід не слід призначати з профілактичною метою навіть тим пацієнтам, у яких пізня діарея вже мала місце у попередніх циклах лікування. Пацієнтам, у яких відзначалася тяжка діарея, у наступних циклах лікування рекомендується зменшити дозу іринотекану. Рекомендована доза препарату – 125 мг/м², яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 90 хв 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів, після чого слід зробити перерву на 2 тижні.

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

Розлади з боку системи крові.

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

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

Печінкова недостатність.

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

Пацієнти зі зниженою активністю уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT1A1).

Уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансфераза (UGT1A1) усуває токсичну дію SN-38, утворюючи глюкуронід SN-38. Індивідууми з вродженим дефіцитом UGT1A1 (синдром Кріглера–Найяра, жовтяниця 1-го і 2-го типу) або індивідууми, які є гомозиготними для 28-го алеля UGT1A1* (синдром Гілберта), мають підвищений ризик розвитку токсичності при застосуванні іринотекану. Для таких пацієнтів слід розглянути можливість зменшення початкової дози.

Нудота і блювання.

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

Гострий холінергічний синдром.

При появі гострого холінергічного синдрому необхідно ввести атропіну сульфат (0,25 мг підшкірно), окрім випадків, коли є протипоказання до такого лікування.

Слід бути обережними щодо пацієнтів, хворих на бронхіальну астму. Хворим, які перенесли гострий і тяжкий холінергічний синдром, рекомендується профілактично застосовувати атропіну сульфат з наступним введенням іринотекану.

Розлади з боку дихальної системи.

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

Особи літнього віку.

Через зниження біологічних функцій, зокрема функції печінки, в осіб літнього віку слід зважено підходити до призначення дози іринотекану для цієї групи пацієнтів.

Кишкова непрохідність.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Дослідження у цій групі пацієнтів не проводилися.

Розлади у роботі серця.

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

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

Підвищена схильність до інфекцій через вплив імунодепресантів.

Введення пацієнтам з ослабленим внаслідок впливу препаратів хіміотерапії (у тому числі іринотекану) імунітетом живих або живих атенуйованих вакцин може призвести до серйозних інфекцій, навіть з летальним наслідком. Слід уникати проведення вакцинації живими вакцинами пацієнтів, які приймають іринотекан. Дозволяється використання убитих або інактивованих вакцин, проте відповідь на такі вакцини може бути послабленою.

Інші.

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю через високу токсичність. Жінкам репродуктивного віку слід вживати ефективні заходи для запобігання вагітності протягом лікування та 1 місяця після лікування, а чоловікам – протягом лікування та 3 місяців після закінчення курсу лікування.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Призначений для лікування дорослих пацієнтів.

Розчин іринотекану для інфузій вводити у периферичну або центральну вену.

Приготування до внутрішньовенного введення розчину.

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

Дотримуючись норм асептики, набрати каліброваним шприцом необхідну кількість концентрованого розчину препарату Камптомеда з флакона та ввести дозу в пакет або пляшку об'ємом 250 мл, що містить або 0,9 % розчин натрію хлориду, або 5 % розчин глюкози. Обертаючи контейнер, ретельно перемішати розчин.

Рекомендовані дози

Монотерапія (для пацієнтів, які попередньо лікувалися): рекомендована доза препарату становить 350 мг/м² поверхні тіла, яку слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 – 90 хвилин. При застосуванні іринотекану гідрохлориду як монотерапії препарат вводять

1 раз на 3 тижні. Однак можна вводити 1 раз на тиждень – пацієнтам, які мають ризик виникнення тяжкої нейтропенії та потребують подальшого ретельного нагляду.

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

Іринотекану гідрохлорид + 5-ФУ/ФК через кожні 2 тижні: рекомендована доза іринотекану становить 180 мг/м^2 , яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 30 – 90 хвилин 1 раз на 2 тижні з подальшим введенням шляхом інфузії фолієвої кислоти або 5-фторурацилу.

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

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

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

Корекція дози

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

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

- гематологічна токсичність (нейтропенія IV ступеня, нейтропенія, що супроводжується пропасницею, нейтропенія III – IV ступеня і пропасниця II – IV ступеня, тромбоцитопенія і лейкопенія (IV ступеня);
- негематологічна токсичність (III – IV ступеня).

Пацієнтам віком від 65 років при застосуванні іринотекану та капецитабіну рекомендується знижувати дозу капецитабіну до 800 мг/м^2 2 рази на добу.

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

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Застосування іринотекану як монотерапії: при рівні загального білірубіну в сироватці крові, який не більше ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми (ВМН), у пацієнтів із загальним станом ≤ 2 (за класифікацією ВООЗ) необхідно визначити початкову дозу іринотекану гідрохлориду. У таких пацієнтів з гіпербілірубінемією і протромбіновим часом більше 50 % кліренс іринотекану зменшується, і тому ризик гематотоксичності збільшується. Тому у цій популяції необхідно щотижнево контролювати гематологічні показники крові.

- Для пацієнтів, у яких концентрація загального білірубіну в сироватці крові не більше ніж у 1,5 разу перевищує верхню межу норми, рекомендована доза іринотекану становить 350 мг/м^2 .

- Для пацієнтів, у яких концентрація загального білірубіну в сироватці крові в 1,5 – 3 рази вище верхньої межі норми, рекомендована доза іринотекану становить 200 мг/м^2 .

- Пацієнтам, у яких концентрація загального білірубіну в сироватці крові більше ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми, іринотекан не застосовують.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок.

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

Пацієнти літнього віку.

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

При застосуванні іринотекану гідрохлориду як монотерапії препарат вводять 1 раз на 3 тижні. Однак препарат можна застосовувати 1 раз на тиждень пацієнтам, які потребують подальшого ретельного спостереження або які мають ризик виникнення тяжкої нейтропенії.

Діти.

Іринотекан не застосовується для лікування дітей.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Описані у цьому розділі побічні реакції стосуються іринотекану. Інформація щодо впливу цетуксимабу на профіль безпечності іринотекану або про аналогічний вплив іринотекану на цетуксимаб відсутня. Додаткові побічні реакції, що були зареєстровані при одночасному застосуванні іринотекану з цетуксимабом, відповідали побічним реакціям, що очікувалися при застосуванні цетуксимабу (наприклад, акнеподібні висипи 88 %).

Артеріальна гіпертензія 3-го ступеня була основним побічним ефектом, що супроводжував додавання бевацизумабу до схеми лікування болусним іринотеканом/5-ФУ/ФА. Також при застосуванні цієї схеми дещо збільшувалася частота діареї та лейкопенії 3/4 ступенів тяжкості порівняно із застосуванням лише болусного іринотекану/5-ФУ/ФА без додавання бевацизумабу.

При лікуванні пацієнтів комбінацією капецитабіну та іринотекану побічні реакції на лікарський препарат, які спостерігалися у таких пацієнтів додатково або з більшою частотою, ніж характерно для монотерапії капецитабіном, включали:

Дуже часто, побічні реакції усіх ступенів тяжкості: тромбоз/емболія.

Часто, побічні реакції усіх ступенів тяжкості: реакції гіперчутливості, ішемія/інфаркт міокарда.

Часто, побічні реакції 3 – 4 ступенів тяжкості: фебрильна нейтропенія.

Повну інформацію щодо побічних реакцій на капецитабін див. у інструкції для медичного застосування капецитабіну.

Побічні реакції 3-го та 4-го ступеня тяжкості, про які повідомлялося при лікуванні капецитабіном у комбінації з іринотеканом та бевацизумабом додатково або з більшою частотою, ніж характерно для монотерапії капецитабіном, включали:

Часто, побічні реакції 3-го та 4-го ступенів тяжкості: нейтропенія, тромбоз/емболія, артеріальна гіпертензія та ішемія/інфаркт міокарда.

Перелічені нижче побічні реакції, розцінені як можливо пов'язані із застосуванням препарату Камптомеда, спостерігалися у 765 пацієнтів, які отримували препарат як монотерапію в рекомендованій дозі 350 мг/м² поверхні тіла, та у 145 пацієнтів, які отримували терапію іринотеканом 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 Камптомеда.

- Монотерапія: діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 20 % пацієнтів, які дотримувались рекомендацій щодо лікування діареї. Протягом оцінюваних циклів лікування, діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 14 % пацієнтів. Медіана розвитку першого епізоду рідких випорожнень становила 5 днів з моменту введення препарату Камптомеда.

- Комбінована терапія: діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 13,1 % пацієнтів, які дотримувались рекомендацій щодо лікування діареї. Протягом оцінюваних циклів лікування, діарея тяжкого ступеня спостерігалася у 3,9 % пацієнтів.

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

Нудота та блювання.

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

Зневоднення.

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

Інші розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Випадки розвитку запорів, пов'язаних із застосуванням препарату Камптомеда 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.

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 оцінюваних циклів лікування, у 18 % пацієнтів число нейтрофілів знижувалось нижче рівня 1000 клітин/мм³, а у 7,6 % – нижче рівня 500 клітин/мм³. Зазвичай повне одужання наступало до 22-го дня. Розвиток гарячки з тяжкою нейтропенією спостерігався 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 у 58,7 % пацієнтів спостерігалася анемія (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-го 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 оцінюваних циклів лікування, у 67,3 % пацієнтів число нейтрофілів знижувалось нижче рівня 1000 клітин/мм³, а у 2,7 % – нижче рівня 500 клітин/мм³. Зазвичай повне одужання наступало до 7 – 8-го дня. У 3,4 % пацієнтів у 0,9 % циклів лікування виникала гарячка з тяжкою нейтропенією. Інфекційні захворювання розвивалися приблизно у 2 % пацієнтів (0,5 % циклів лікування); приблизно у 2,1 % пацієнтів (0,5 % циклів лікування) інфекційні захворювання були пов'язані з тяжкою нейтропенією, та у одному випадку призвели до летального наслідку. У 97,2 % пацієнтів спостерігали анемію (у 2,1 % рівень гемоглобіну був меншим за 8 г/дл). Тромбоцитопенія (<100000 тромбоцитів/мм³) спостерігалася у 32,6 % пацієнтів у 21,8 % циклів лікування. Випадків тяжкої тромбоцитопенії (рівень тромбоцитів <50000 /мм³) не спостерігалася.

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

Інфекції та інвазії.

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

Системні розлади та реакції у місці введення 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 Камптомеда. 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 Камптомеда не було. Гарячка за відсутності інфекційного захворювання та супутньої нейтропенії тяжкого ступеня була зареєстрована у 12 % пацієнтів при монотерапії та у 6,2 % пацієнтів при комбінованій терапії. Реакції в місці інфузії виникали нечасто та були легкого ступеня.

Розлади з боку серця.

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

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.

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

Розлади з боку імунної системи.

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

Розлади з боку кістково-м'язової системи.

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

Результати лабораторних досліджень.

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

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

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

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

Розлади нервової системи.

У постмаркетинговий період були отримані дуже рідкісні повідомлення про тимчасові розлади мови, пов'язані із застосуванням препарату Камптомеда.

Післяреєстраційне спостереження.

- Розлади з боку серцево-судинної системи.

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

- Порухення 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.

У рідкісних випадках спостерігалися випадки розвитку безсимптомного панкреатиту або безсимптомного підвищення рівня ферментів підшлункової залози.

- Гіповолемія.

Мали місце рідкісні випадки порушення функцій нирок та гострої ниркової недостатності, зазвичай у пацієнтів з інфекційними захворюваннями та/або зниженням об'єму циркулюючої крові, спричиненого шлунково-кишковою токсичністю тяжкого ступеня.

У пацієнтів зі зневодненням внаслідок діареї та/або блювання, а також у пацієнтів із сепсисом спостерігалися нечасті 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, парестезія.

- Розлади з боку нервової системи.

У пацієнтів, які застосовували іринотекан, спостерігалася 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 нечасті 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 рідкісні випадки розвитку гіпонатріємії, що переважно були пов'язані з діареєю та блюванням. Дуже рідко повідомлялося про підвищення рівнів трансаміназ (тобто АЛТ та АСТ) у сироватці крові за відсутності прогресуючих метастазів у печінку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Не вимагає особливих умов зберігання. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Упаковка.

По 2 мл, 5 мл або 15 мл у скляному флаконі, закритому гумовою пробкою та алюмінієвим ковпачком з поліпропіленовим диском. По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гаупт Фарма Вольфратсхаузен ГмбХ / Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Пфаффенридер-штрасе 5, 82515 Вольфратсхаузен, Німеччина/ Pfaffenrieder Strase 5, 82515 Wolfratshausen, Germany.

Заявник. Альмеда Фармасьютікалс АГ/Almeda Pharmaceuticals AG.

Місцезнаходження заявника. Даммштрассе 19, СН-6300, Цуг, Швейцарія/ Dammstrasse 19, CH-6300, ZUG, Switzerland.

Дата останнього перегляду.

01.12.2016 р.