

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ІРНОКАМ
(IRNOCAM)

Склад.

Діюча речовина: 1 мл містить 20 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні препарати. Код АТС L01X X19.

Клінічні характеристики.

Показання. Монотерапія або комбінована терапія хворих:

- на метастатичний рак товстої або прямої кишки, що рецидивував або прогресував після терапії з застосуванням 5-фторурацилу;
- з попередньо нелікованим метастатичним раком товстої або прямої кишки;
- з недрібноклітинною формою раку легенів;
- з дрібноклітинною формою раку легенів;
- на рак шийки матки;
- на рак яєчників;
- на неоперабельний або рецидивний рак шлунка;
- на рак стравоходу.

Іринотекан у комбінації з цетукимабом показаний для лікування пацієнтів з рецептором епідермального фактору росту (РЕФР), що експресується при метастатичному колоректальному раку після неефективної цитотоксичної терапії іринотекамом.

Іринотекан призначений для монотерапії хворих:

- на неоперабельний або рецидивний рак молочної залози;
- на плоскоклітинний рак шкіри;
- із злоякісною меланомою;
- із злоякісною лімфоною;
- на рак підшлункової залози;
- на гліому.

Противоказання. Підвищена чутливість до іринотекану та/або інших компонентів препарату в анамнезі, хронічні запалення, непрохідність кишечника, період вагітності і годування груддю, пригнічення кісткомозкового кровотворення, тяжкий загальний стан хворого (performance status >2 за класифікацією ВООЗ).

Спосіб застосування та дози. Препарат призначають тільки дорослим. Іринотекан слід вводити у вигляді розчину для внутрішньовенних інфузій протягом 30-90 хв. Ірнокам перед інфузією повинен бути розчинений у 5 % глюкозі для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій для досягнення кінцевої концентрації 0,12-2,8 мг/мл.

Монотерапія.

Схема 1. Початкова доза. Режим щотижневого дозування. Рекомендована початкова доза для монотерапії Ірнокамом становить 125 мг/м². Нижча початкова доза (наприклад 100 мг/м²) може бути рекомендована в таких випадках: пацієнти віком 65 років і старші, попередня екстенсивна променева терапія, тяжкий стан хворого II, підвищений рівень білірубіну або рак шлунка. Лікування слід проводити шляхом повторюваних 6-тижневих циклів, що включають у себе щотижневе лікування протягом 4 тижнів з подальшою перервою на 2 тижні.

Схема 2. Режим дозування один раз на 2 тижні. Звичайна рекомендована початкова доза Ірнокаму становить 250 мг/м² кожні 2 тижні шляхом внутрішньовенної інфузії. Нижча початкова доза (наприклад 200 мг/м²) може бути рекомендована в таких випадках: пацієнти віком 65 років і старші,

попередня екстенсивна променева терапія, статус тяжкості 2, підвищений рівень білірубину або рак шлунка.

Схема 3. Режим дозування один раз на 3 тижні. Звичайна рекомендована початкова доза Ірнокаму для режиму дозування один раз на 3 тижні становить 350 мг/м². Нижча початкова доза (наприклад 300 мг/м²) може бути рекомендована в таких випадках: пацієнти віком 65 років і старші, попередня екстенсивна променева терапія, статус тяжкості 2, підвищений рівень білірубину або рак шлунка.

Пацієнти з порушеною функцією печінки. Режим монотерапії щотижневий.

Для пацієнтів з порушенням функції печінки при концентрації загального білірубину в сироватці крові в 1,5-3 рази вище верхньої межі норми, при концентрації АЛТ/АСТ у сироватці крові в 5 разів вище верхньої межі норми початкова доза становить 60 мг/м². При концентрації загального білірубину в сироватці крові в 3,1-5 разів вище верхньої межі норми, при концентрації АЛТ/АСТ у сироватці крові в 5 разів вище верхньої межі норми початкова доза становить 50 мг/м². При концентрації загального білірубину в сироватці крові в 1,5 разів вище верхньої межі норми, при концентрації АЛТ/АСТ у сироватці крові в 5,1-20 разів вище верхньої межі норми початкова доза становить 60 мг/м². При концентрації загального білірубину в сироватці крові в 1,5-5 разів вище верхньої межі норми, при концентрації АЛТ/АСТ у сироватці крові в 5,1-20 разів вище верхньої межі норми початкова доза становить 40 мг/м².

Пацієнти з порушеною функцією печінки. Режим монотерапії кожні 3 тижні.

Для пацієнтів з порушенням функції печінки при концентрації загального білірубину в сироватці крові в 1,5-3 рази вище верхньої межі норми початкова доза становить 200 мг/м². При концентрації загального білірубину в сироватці крові в > 3 рази вище верхньої межі норми застосування препарату не рекомендується.

Пацієнти з порушеною функцією нирок.

Вплив порушення функції нирок на фармакокінетику іринотекану не досліджувався. Тому при лікуванні пацієнтів з порушеною функцією нирок препарат слід застосовувати з обережністю. Іринотекан не рекомендується призначати пацієнтам, які знаходяться на діалізі.

Комбінована терапія.

Початкова доза. Іринотекан у комбінації з 5-фторурацилом і лейковорином. Ірнокам у комбінації з 5-фторурацилом і лейковорином рекомендується для лікування хворих на метастатичний колоректальний рак. Рекомендована початкова доза Ірнокаму становить 125 мг/м², 500 мг/м² 5-фторурацилу і 20 мг/м² лейковорину. Нижчі початкові дози Ірнокаму (наприклад 100 мг/м²) і 5-фторурацилу (наприклад 400 мг/м²) можуть бути рекомендовані у таких випадках: пацієнти віком 65 років і старше, попередня екстенсивна променева терапія, статус тяжкості II, підвищений рівень білірубину або рак шлунка. Лікування слід проводити шляхом повторюваних 6-тижневих циклів, що включають у себе щотижневе застосування препарату протягом 4 тижнів з подальшою перервою на 2 тижні.

Іринотекан у комбінації з цисплатином. Іринотекан досліджувався в комбінації з цисплатином для недрібноклітинного і дрібноклітинного раку легенів, раку шийки матки, раку шлунка і раку стравоходу. Цей режим можна застосовувати для лікування пацієнтів з іншими зазначеними формами раку, за винятком колоректального раку. Рекомендована початкова доза становить 65 мг/м² іринотекану і 30 мг/м² цисплатину. Нижча початкова доза Ірнокаму (наприклад 50 мг/м²) може бути рекомендована у таких випадках: пацієнти віком 65 років і старше, попередня екстенсивна променева терапія, статус тяжкості 2, підвищений рівень білірубину або рак шлунка. Лікування слід проводити шляхом повторюваних 6-тижневих циклів, що включають у себе щотижневе застосування препарату протягом 4 тижнів з подальшою перервою на 2 тижні.

Іринотекан у комбінації з цетуксимабом. Спосіб застосування та дози комбінованого застосування цетуксимабу відповідає загальній інформації щодо препарату цетуксимаб. Зазвичай використовуються такі самі дози іринотекану, як при останніх циклах попереднього режиму застосування іринотекану. Іринотекан не повинен застосовуватися раніше ніж через 1 годину після закінчення інфузії цетуксимабу.

Додаткові курси лікування Ірнокамом для монотерапії та комбінованої терапії можуть повторюватись багаторазово у пацієнтів, у яких спостерігається позитивна реакція з боку пухлини, або в яких пухлина залишається стабільною. Розпочавши курс терапії, слід ретельно спостерігати за хворим для вчасного виявлення ознак токсичності. У випадку виникнення токсичних проявів, нечутливих до модифікації дози та звичайного підтримуючого лікування, терапію слід припинити.

Рекомендоване коригування дози протягом циклу терапії на початку кожного наступного циклу лікування для режимів монотерапії описано в нижченаведеній таблиці. Для модифікацій на початку наступного циклу терапії дозу Ірнокаму слід зменшити відповідно до початкової дози попереднього циклу.

Рекомендовані модифікації дози протягом циклу і на початку кожного наступного циклу комбінованої терапії описані в нижченаведених таблицях.

Для визначення необхідної корекції дози цетуксимабу при одночасному застосуванні з іринотеканом слід керуватися інформацією щодо застосування цетуксимабу.

Всі модифікації дози повинні ґрунтуватися на виявленій токсичності. Не слід розпочинати новий цикл терапії, доки рівень токсичності не досягне рівня 2 або менше. Слід припинити терапію на 1-2 тижні для лікування токсичних наслідків хіміотерапії. Якщо пацієнт не видужав після 2-тижневої перерви, необхідно розглянути припинення застосування Ірнокаму.

Рекомендовані модифікації дози для режиму монотерапії

Рівень токсичності НІР (загальні критерії токсичності Національного інституту раку)	Протягом циклу лікування (щотижнево)
Немає токсичності	Підтримувати рівень дози
Нейтропенія	
1500 - 1999/мм ³	Підтримувати рівень дози
1000 - 1499/мм ³	Знизити дозу на 25 мг/м ²
500 - 999/мм ³	Пропустити дозу, потім знизити на 25 мг/м ² , коли повернеться до ≤ 2 стадії
< 500/мм ³	Пропустити дозу, потім знизити на 50 мг/м ² , коли повернеться до < 2 стадії
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією (4-й рівень нейтропенії і ≥ 2-го рівня пропасниці)	Пропустити дозу, після корекції стану знизити дозу на 50 мг/м ²
Інші гематологічні симптоми токсичності	Модифікація дози при лейкопенії, тромбоцитопенії і анемії протягом циклу терапії і на початку наступного циклу також ґрунтується на критеріях токсичності і подібна до рекомендацій при нейтропенії
Діарея (частота випорожнення)	
На 2-3 рази/добу > частоти до початку курсу	Підтримувати рівень дози
На 4-6 разів/добу > частоти до початку курсу	Знизити дозу на 25 мг/м ²
На 7-9 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, потім знизити на 25 мг/м ² , коли відновиться до ≤ 2 рівня
На ≥10 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, потім знизити на 50 мг/м ² , коли відновиться до ≤ 2 рівня
Інші негематологічні симптоми токсичності (за винятком алопеції, анорексії і астенії)	
1 рівень	Підтримувати рівень дози
2 рівень	Знизити дозу на 25 мг/м ²
3 рівень	Пропустити дозу, потім знизити на 25 мг/м ² , коли відновиться до ≤ 2 рівня

Рівень токсичності НІР (загальні критерії токсичності Національного інституту раку)	На початку наступного циклу лікування (після адекватної терапії) в порівнянні зі стартовою дозою в попередньому циклі лікування (всі модифікації дози ґрунтуються на найгірших попередніх проявах токсичності)	
	Щотижнево	Кожні 2-3 тижні
Немає токсичності	Збільшити дозу на 25 мг/м ² до максимальної 150 мг/м ²	
Нейтропенія		
1500 - 1999/мм ³	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
1000 - 1499/мм ³	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
500 - 999/мм ³	Зменшити дозу на 25 мг/м ²	Зменшити дозу на 50 мг/м ²
< 500/мм ³	Зменшити дозу на 50 мг/м ²	Зменшити дозу на 50 мг/м ²
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією (4-й рівень нейтропенії і пропасниця ≥2-го рівня)	Зменшити дозу на 50 мг/м ²	Зменшити дозу на 50 мг/м ²
Інші гематологічні симптоми токсичності		
Діарея (частота випорожнення)		
На 2-3 рази/добу > частоти до початку курсу	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
На 4-6 разів/добу > частоти до початку курсу	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
На 7-9 разів/добу > частоти до початку курсу	Зменшити дозу на 25 мг/м ²	Зменшити дозу на 50 мг/м ²
На ³ 10 разів/добу > частоти до початку курсу	Зменшити дозу на 50 мг/м ²	Зменшити дозу на 50 мг/м ²
Інші негематологічні симптоми токсичності (за винятком алопеції, анорексії і астенії)		
1 рівень	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
2 рівень	Зменшити дозу на 25 мг/м ²	Зменшити дозу на 50 мг/м ²
3 рівень	Зменшити дозу на 25 мг/м ²	Зменшити дозу на 50 мг/м ²
4 рівень	Зменшити дозу на 50 мг/м ²	Зменшити дозу на 50 мг/м ²

Рекомендовані модифікації дози для комбінованого режиму: Ірнокам, 5-фторурацил і Лейковорин.

Рівень токсичності НІР	Протягом циклу лікування	На початку наступного циклу лікування
Немає токсичності	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Нейтропенія		
1500 - 1999/мм ³	Підтримувати рівень дози*	Підтримувати рівень дози*
1000 - 1499/мм ³	Зменшити дозу на 1 рівень**	Підтримувати рівень дози
500 - 999/мм ³	Пропустити дозу, коли відновиться до рівня ≤ 2, зменшити дозу на 1 рівень	Зменшити дозу на 1 рівень**
< 500/мм ³	Пропустити дозу, коли відновиться до рівня ≤ 2**, зменшити дозу на 2 рівні	Зменшити дозу на 2 рівні**
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією (4-й рівень нейтропенії і пропасниця ≥2-го рівня)	Пропустити дозу, після корекції стану зменшити дозу на 2 рівні**	Зменшити дозу на 2 рівні**

Інші гематологічні симптоми токсичності	Зміни дози при лейкопенії і тромбоцитопенії протягом циклу лікування і на початку наступного циклу терапії також ґрунтуються на критеріях токсичності і подібні до рекомендацій для нейтропенії	
Діарея (частота випорожнення)		
На 2-3 рази/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, доки не відновиться до початкового рівня, потім дати ту ж саму дозу	Підтримувати рівень дози
На 4-6 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, коли відновиться до початкового рівня, зменшити дозу на 1 рівень	Підтримувати рівень дози
На 7-9 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, коли відновиться до початкового рівня, зменшити дозу на 1 рівень	Зменшити дозу на 1 рівень
На ≥ 10 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, коли відновиться до початкового рівня, зменшити дозу на 2 рівні	Зменшити дозу на 2 рівні
Інші негематологічні симптоми токсичності (за винятком алопеції, анорексії і астенії)		
1 рівень	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
2 рівень	Пропустити дозу, коли відновиться до рівня ≤ 1 , зменшити дозу на 1 рівень	Підтримувати рівень дози
3 рівень	Пропустити дозу, коли відновиться до рівня ≤ 2 , зменшити дозу на 1 рівень	Зменшити дозу на 1 рівень
4 рівень	Пропустити дозу, коли відновиться до рівня ≤ 2 , зменшити дозу на 2 рівні	Зменшити дозу на 2 рівні
При мукозиті, стоматиті зменшують дозу лише 5-фторурацилу		

* – відповідно до стартової дози попереднього циклу лікування;

**– Ірнокам – 1 рівень зменшення дози становить 25 мг/м²; 5-фторурацил – 1 рівень зменшення дози становить 100 мг/м²; доза Лейковорину залишається 20 мг/м².

Модифікації дози на початку нового циклу комбінованої терапії цисплатину та Ірнокаму (мг/м²)

Рівень токсичності НІР	Цисплатин*	Ірнокам**
Гематологічні симптоми токсичності		
Рівень 0,1,2, або 3	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 4	Зменшити дозу на 1 рівень	Зменшити дозу на 1 рівень
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією***, сепсис, тромбоцитопенія, що потребує трансфузії	Зменшити дозу на 1 рівень	Зменшити дозу на 1 рівень
Негематологічні симптоми токсичності		
Діарея		
Рівень 0, 1 або 2	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 3 або 4	Підтримувати рівень дози	Зменшити дозу на 1 рівень
Блювання		
Рівень 0, 1 або 2	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 3	Зменшити дозу на 1 рівень	Підтримувати рівень дози
Рівень 4	Зменшити дозу на 1 рівень	Зменшити дозу на 1 рівень
Сироватковий креатинін		
<1,5 мг/дл	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
1,5-2 мг/дл	Зменшити дозу на 2 рівні	Підтримувати рівень дози

Ототоксичність		
Рівень 0 або 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 2	Зменшити дозу на 1 рівень	Підтримувати рівень дози
Рівень 3 або 4	Припинити застосування цисплатину	Підтримувати рівень дози
Нейротоксичність		
Рівень 0 або 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 2	Зменшити дозу на 1 рівень	Підтримувати рівень дози
Рівень 3 або 4	Припинити застосування цисплатину	Підтримувати рівень дози
Інші негематологічні симптоми токсичності		
Рівень 0, 1 або 2	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 3 або 4	Зменшити дозу на 1 рівень	Зменшити дозу на 1 рівень

*Цисплатин – рівень зменшення дози = 7,5 мг/м²;

**Ірнокам - рівень зменшення дози = 10 мг/м²;

***Нейтропенія з пропасницею визначається за критеріями загальної токсичності, версія 2 – температура $\geq 38,5$ °C і супроводжується нейтропенією $< 1 \times 10^9$ /л.

Модифікації дози протягом комбінованого режиму цисплатину та Ірнокаму (мг/м²).

Грунтується на максимальній токсичності, що виявлялася на початку циклу

Рівень токсичності НІР	Цисплатин*	Ірнокам**
Гематологічні симптоми токсичності		
Рівень 0 або 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 2	Зменшити на 1 рівень дози	Зменшити на 1 рівень дози
Рівень 3	Зменшити на 2 рівні дози	Зменшити на 2 рівні дози
Рівень 4	Пропустити дозу	Пропустити дозу
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією***, сепсис, тромбоцитопенія, що потребує трансфузії	Пропустити дозу	Пропустити дозу
Негематологічні симптоми токсичності		
Діарея		
Рівень 0 або 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 2	Підтримувати рівень дози	Зменшити на 1 рівень дози
Рівень 3	Підтримувати рівень дози	Пропустити дозу
Рівень 4	Пропустити дозу	Пропустити дозу
Блювання		
Рівень 0, 1 або 2	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 3	Зменшити на 1 рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 4	Зменшити на 1 рівень дози	Зменшити на 1 рівень дози
Сироватковий креатинін		
<1,5 мг/дл	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
1,5-2 мг/дл	Зменшити на 2 рівні дози	Підтримувати рівень дози
> 2 мг/дл	Пропустити дозу	Підтримувати рівень дози

Ототоксичність		
Рівень 0 або 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 2	Зменшити на 1 рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 3 або 4	Припинити застосування цисплатину	Підтримувати рівень дози
Нейротоксичність		
Рівень 0 або 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 2	Зменшити на 1 рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 3 або 4	Припинити застосування цисплатину	Підтримувати рівень дози
Інші негематологічні симптоми токсичності		
Рівень 0 або 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 2,3 або 4	Пропустити дозу	Пропустити дозу

*Цисплатин – рівень зменшення дози = $7,5 \text{ мг/м}^2$;

**Ірнокам - рівень зменшення дози = 10 мг/м^2 ;

***Нейтропенія з пропасницею визначається за критеріями загальної токсичності, версія 2 – температура $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ і супроводжується нейтропенією $<1 \times 10^9/\text{л}$.

Побічні реакції.

Від 100 – до 125–мг/м² режиму дозування монотерапії.

Щотижневий режим дозування іринотекану був оцінений у пацієнтів з метастатичною карциномою товстого кишечника або прямої кишки, що рецидивувала або прогресувала після терапії 5-фторурацилом. Випадки смерті були, ймовірно, пов'язані з препаратом. Спостерігалася сукупність медичних явищ, що є відомими ефектами іринотекану (міелосупресія, нейтропенічний сепсис без пропасниці, тонкокишкова непрохідність, накопичення рідини, стоматит, нудота, блювання, діарея і дегідратація). Пропасниця, що супроводжується нейтропенією, визначена за НР як IV-та стадія нейтропенії і II-га стадія пропасниці. Первинними побічними діями, пов'язаними з препаратом, були діарея з/або без нудоти і/або блювання; нейтропенія/лейкопенія з/або без діареї і/або пропасниці; нудота і/або блювання.

Протягом циклу лікування і для наступних циклів на основі індивідуальної переносимості пацієнтам були проведені корекції дози іринотекану. Найбільш загальними причинами зниження дози були пізня діарея, нейтропенія і лейкопенія.

Від 300– до 350–мг/м² режиму дозування монотерапії один раз на 3 тижні.

Хворі на метастатичний колоректальний рак, в яких хвороба прогресувала після попередньої терапії 5-фторурацилом, отримували іринотекан один раз кожні 3 тижні. Випадки смерті були потенційно пов'язані з лікуванням іринотеканом і віднесені відповідно до нейтропенічної інфекції, діареї IV-го ступеня і астенії.

Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням препарату, які були виявлені більше, ніж у 10 % пацієнтів при режимі щотижневого дозування.

З боку шлунково-кишкового тракту – пізня діарея, нудота, блювання, рання діарея, спазми кишечника/біль, анорексія, стоматит.

З боку системи крові – лейкопенія, анемія, нейтропенія.

Загальні порушення – астенія, пропасниця.

Порушення метаболізму і обміну речовин – зменшення маси тіла, дегідратація.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини – алопеція.

З боку серцево-судинної системи – тромбоемболічні стани (включають стенокардію, артеріальний тромбоз, геморагічний та ішемічний інсульт, тромбофлебіт глибоких вен, емболію судин нижніх

кінцівок, зупинку серця, інфаркт міокарда, ішемію міокарда, порушення периферичного кровообігу, емболію легеневих судин, раптову смерть, тромбофлебіт, тромбоз, порушення серцево-судинної системи).

Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням препарату, які спостерігалися при режимах дозування щотижня й один раз кожні 3 тижні.

З боку шлунково-кишкового тракту – пізня діарея, нудота, спазми кишечника/біль.

З боку системи крові – лейкопенія, нейтропенія.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини – алопеція.

Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням препарату, які спостерігалися у клінічних дослідженнях у 1-10 % пацієнтів:

Інфекції та інвазії – інфекція.

З боку шлунково-кишкового тракту – блювання, рання діарея, запор, анорексія, мукозит.

З боку системи крові – анемія, тромбоцитопенія.

Загальні порушення – астенія, пропасниця, біль.

Порушення метаболізму і обміну речовин – дегідратація, гіповолемія

Гепатобіліарні порушення – білірубінемія.

З боку дихальної системи – диспное.

Зміна лабораторних показників – підвищений рівень креатиніну.

Побічні ефекти НІР 3-го і 4-го рівня, пов'язані із застосуванням препарату, які спостерігалися в клінічних дослідженнях у менше, ніж 1 % хворих.

Інфекції та інвазії – сепсис.

З боку шлунково-кишкового тракту – захворювання прямої кишки, кандидоз травного тракту.

Загальні порушення – астенія, пропасниця, нездужання, біль.

Порушення метаболізму і обміну речовин – зменшення ваги, гіпокаліємія, гіпомагнеземія.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини – висипи.

З боку нервової системи – розлади ходи, сплутаність свідомості, головний біль.

З боку серцево-судинної системи – гіпотензія, синкопе.

Розлади сечовивідної системи – інфекції сечовивідного тракту.

Розлади репродуктивної системи – біль у молочних залозах.

Зміна лабораторних показників – підвищений рівень лужної фосфатази, збільшення активності γ-глутамілтранспептидази (GGTP).

Повідомлено про такі додаткові випадки, пов'язані з препаратом у клінічних дослідженнях з іринотеканом, які не задовольняють критерії, зазначені вище як у >10 % 1-4-го рівня НІР, або як 3-го і 4-го рівня НІР, пов'язаних з препаратом випадків: риніт, підвищене слиновиділення, міоз, сльозотеча, підвищене потовиділення, гіперемія, брадикардія, запаморочення, екстравазація, синдром лізису пухлини і утворення виразок товстого кишечника.

Постреєстраційні спостереження.

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Випадки ішемії міокарда під час застосування іринотекану спостерігалися переважно у пацієнтів з існуючими супутніми серцевими захворюваннями, іншими відомими факторами ризику серцевих захворювань або попередньої цитотоксичної хіміотерапії.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Було повідомлено про нечасті випадки кишкової непрохідності, ілеусу, мегаколон або шлунково-кишкової кровотечі і окремі випадки коліту, включаючи тифліт, ішемічний та виразковий коліт. У деяких випадках коліт був ускладнений виразками, кровотечею, ілеусом або інфекцією. Було відзначено випадки ілеусу без попереднього коліту, а також окремі випадки перфорації кишечника.

Спостерігались поодинокі випадки симптоматичного панкреатиту або зростання рівнів панкреатичних ферментів.

Гіповолемія.

Спостерігались окремі випадки порушення функції нирок і гострої ниркової недостатності, загалом у пацієнтів, які інфікувались і/або які виснажені через тяжкі шлунково-кишкові симптоми токсичності.

Були виявлені нечасті випадки ниркової недостатності, зниження тиску або недостатності кровообігу в пацієнтів, які мали епізоди дегідратації, пов'язаної з діареєю і/або блюванням, або сепсисом.

Порушення з боку імунної системи.

Повідомлено про реакції гіперчутливості, включаючи тяжкі анафілактичні або анафілактоїдні реакції.

Порушення скелетно-м'язової і сполучної тканини.

Повідомлено про ранні ефекти, такі як м'язова контрактура або судоми і парестезія.

Порушення з боку системи дихання.

Інтерстиціальна хвороба легенів, представлена у вигляді легеневих інфільтратів, є нечастою під час терапії іринотеканом. Повідомлено про ранні ефекти, такі як диспное.

Лабораторні показники.

Повідомлено про окремі випадки гіпонатріємії, здебільшого пов'язаної з діареєю і блюванням. Дуже рідко повідомлялося про транзиторне і від низького до середнього підвищення рівнів трансаміназ (АСТ і АЛТ) за відсутності прогресуючих метастазів печінки.

Передозування. Проявляється нейтропенією і діареєю. У випадку передозування пацієнт повинен бути переведений у відділення інтенсивної терапії для проведення симптоматичної та підтримуючої терапії запобігання зневодненню, або лікування інфекційних ускладнень.

Застосування в період вагітності та годування груддю. Протипоказаний. Безпека та ефективність препарату не встановлені.

Діти. Протипоказаний. Безпека та ефективність препарату не встановлено.

Особливості застосування.

У хворих, які лікуються Ірноюкамом, необхідно потижднево контролювати показники крові та слідкувати за функцією печінки. У разі виникнення діареї необхідно призначити велику кількість рідини, що містить електроліти, та проведення протидіарейної терапії із застосуванням лопераміду (4 мг за перший прийом, потім по 2 мг кожні 2 год аж до відсутності протягом 12 год останнього епізоду діареї, але не довше 48 год). Якщо діарея супроводжується блюванням, гарячкою, пацієнта необхідно госпіталізувати до відділу інтенсивної терапії для проведення комплексного лікування, включно антибіотиками широкого спектра дії. Якщо діарею супроводжує виражена нейтропенія (кількість лейкоцитів менше 500 клітин/мкл), слід також призначити антибіотики широкого спектра дії. Лоперамід не слід призначати з профілактичною метою. Пацієнт повинен бути поінформований про можливість пізньої діареї. Слід пам'ятати, що у разі неадекватного лікування діареї можливий загрозливий для життя стан, особливо на фоні нейтропенії. Гострий холінергічний синдром, який може виникнути під час або в перші 24 год після введення препарату, швидко та ефективно усувається підшкірним введенням 0,25 мг атропіну (з обережністю застосовувати пацієнтам з бронхіальною астмою).

У якості допоміжної речовини в препараті міститься сорбіт, тому Ірноюкам не може застосовуватись у пацієнтів зі спадковою непереносимістю фруктози. В період лікування та після, щонайменше впродовж трьох місяців пацієнти повинні застосовувати надійні контрацептиви. У випадку потрапляння препарату на шкіру, слизові оболонки слід негайно промити водою (шкіру–водою з миючим засобом).

В усіх схемах застосування наступний курс може призначатись у разі відновлення гранулоцитів не нижче 1500/мм³ та вмісту тромбоцитів не нижче 100000/мм³ та у разі припинення діареї, пов'язаної з попереднім лікуванням. Повторний курс лікування може бути затримано на 1–2 тижні для усунення токсичних проявів, викликаних хіміотерапією. Якщо токсичні явища не зникли після 2-тижневої перерви, слід розглянути питання щодо відміни препарату.

Препарат застосовують під контролем досвідченого онколога в умовах стаціонару, де є необхідне обладнання для інтенсивної терапії, з точним дотриманням вказаної схеми лікування. Потрібно попередити пацієнта про необхідність тривалої протидіарейної терапії і необхідність прийому великої кількості рідини. Перед призначенням Ірноюкаму пацієнтам групи ризику (особливо з функціональним

статусом за шкалою ВООЗ = 2) через можливий розвиток побічних реакцій слід оцінити очікуваний терапевтичний ефект з можливим ризиком для пацієнта. Діарея, обумовлена цитотоксичною дією Ірнокаму, проявляється у 87 % випадках; але при дотриманні рекомендацій щодо її усунення зменшується до 26 %.

Рекомендовано проводити протиблювотну премедикацію щонайменше за 30 хв до введення препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Слід враховувати можливість побічних реакцій упродовж 24 год після введення (погіршення зору, безсилля, слабкість, запаморочення і т.д.), тому рекомендовано уникати управління автотранспортом або іншими потенційно небезпечними механізмами, що потребують підвищеної уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Оскільки в разі опромінення абдомінальної або тазової ділянок у хворих підвищується ризик мієлодепресії, одночасне застосування іринотекану та променевої терапії не рекомендується. Застосування дексаметазону для профілактики блювання може збільшити ймовірність розвитку лімфоцитопенії. У хворих на цукровий діабет в анамнезі або при несприйнятливості глюкози у разі одночасного застосування іринотекану та дексаметазону можливий розвиток гіперглікемії. При щотижневій схемі застосування акатизія розвивається частіше у разі, якщо прохлорперазин застосовувати того ж дня, що й іринотекан, аніж у випадках, коли ці препарати застосовують у різні дні. Одночасне застосування іринотекану та проносних засобів може посилити ймовірну діарею. Застосування діуретиків в активний період індукованих хіміопрепаратом блювання та/або діареї може підвищити ризик зневоднення організму. Ймовірність виникнення холінергічних симптомів підвищується зі збільшенням дози іринотекану. Можливе профілактичне або терапевтичне застосування атропіну в дозі 0,25–1 мг в/в або п/ш.

Параметри фармакокінетики Ірнокаму не змінюються при його застосуванні у комбінації з 5-фторурацилом і фолієвою кислотою. Можна припустити, що Ірнокам, як і інші засоби з антихолінергічним ефектом, здатний пролонговувати дію суксаметонію та проявляти антагоністичний ефект до недеполяризуючих міорелаксантів.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Іринотекан, напівсинтетичне похідне камптотечину – протипухлинний засіб: іринотекан та його активний метаболіт SN 38 порушують синтез ДНК шляхом пригнічення активності топоізомерази I, яка відповідає за реплікацію та транскрипцію шляхом зв'язування зі специфічними ділянками ДНК. Іринотекан, зв'язуючись з комплексом між ДНК та топоізомеразою I, стабілізує цей комплекс. Утворений комплекс призводить до ушкодження ланцюгів ДНК та утворення дволанцюгових розривів ДНК. Злоякісні тканини характеризуються більш підвищеною активністю топоізомерази I, тому пухлини є чутливішими до токсичної дії камптотечину та його похідних у порівнянні з нормальними тканинами. Препарат проявляє антибластомну дію у випадках, коли попередня терапія антиметаболітами була неефективною. Окрім протипухлинної дії препарат має властивість блокувати ацетилхолінергічний рецептор.

Фармакокінетика. При внутрішньовенному введенні максимальна концентрація іринотекану в плазмі крові досягається по закінченні інфузії. Іринотекан метаболізується в печінці за дії карбоксилестерази з утворенням активного метаболіту SN-38, максимальна концентрація в плазмі крові якого досягається через 0,5–2 год після інфузії. Максимальна концентрація іринотекану збільшується зі зростанням дози препарату. З білками плазми крові іринотекан зв'язується помірно (30–68 %), метаболіт SN-38 зв'язується значніше (біля 95 %). Іринотекан характеризується великим об'ємом розподілу (104–211 л/м після внутрішньовенної інфузії у дозі 100–350 мг/м²). Показник кліренсу іринотекану в плазмі крові становить 11–26 л/м, середній період перебування в організмі становить 9–12 год, незалежно від дози. Іринотекан та SN-38 розщеплюються в організмі з утворенням неактивного карбоксилату. SN-38 далі

кон'югується з утворенням глюкоуронідного метаболіту. Виведення іринотекану відбувається у три фази. Перша фаза триває від 1,2 до 9–12 хв, друга – від 1,2 до 2,5 год. Кінцева фаза виведення становить 5,5–12,5 год. Виведення метаболіту SN-38 триває довше (7,7–7 год). За 24 години з сечею виводиться 10–26 % від половини введеної дози іринотекану та 0,18–0,26 % SN-38.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин для інфузій, від світло жовтого до жовтого кольору.

Несумісність. Не змішувати в одній ємкості з іншими лікарськими засобами!

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

Допускається зберігання підготовленого інфузійного розчину препарату (на 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози) протягом 24 год, при температурі до 25 °С або 4 доби в холодильнику при температурі 2–8 °С.

Упаковка. По 2 мл (40 мг), 5 мл (100 мг) у флаконі № 1.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. "Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд.", Індія.

Місцезнаходження.

Дільниця № 137, 138 та 146, С. В. Кооператив Індустріал Істейт, І.Д.А., Болларам, Джінарам Мандал, округ Медак – 502 325, Андра Прадеш, Індія

Plot No 137, 138 & 146 S.V. Co-operative Industrial Estate, IDA, Bollaram, Jinnaram Mandal, Medak District 502 325, Andhra Pradesh, India.