

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЕРТИКАН
(ERTICAN)

Склад:

діюча речовина: іринотекану гідрохлорид тригідрат; 1 мл препарату містить 20 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату;

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

Лікарська форма. Концентрат для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. 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 із 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 цетуксимабом показаний для лікування пацієнтів з рецептором епідермального фактора росту (РЕФР), що експресується при метастатичному колоректальному раку після неефективної цитотоксичної терапії іринотеканом.

Іринотекан у комбінації з 5-фторурацилом, фоліною кислотою та бевацизумабом показані як перша лінія лікування пацієнтів з метастатичною карциномою ободової та прямої кишки.

Іринотекан призначений для монотерапії хворих:

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

Противоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або допоміжних складників;
- вагітність або період годування груддю;
- хронічні запальні захворювання кишечника і/або порушення кишкової прохідності;
- виражене пригнічення кістково-мозкового кровотворення;
- рівень білірубину в сироватці крові, що перевищує більш ніж у 3 рази верхню межу норми;
- загальний стан пацієнтів, що оцінюється за шкалою ВОЗ більше 2;
- одночасне застосування зі звіробоєм.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений тільки для лікування дорослих.

Ертикан слід вводити у вигляді розчину для внутрішньовенних інфузій протягом 30-90 хв. Ертикан перед інфузією необхідно розчинити у 250 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій для досягнення кінцевої концентрації 0,12-2,8 мг/мл.

Режим дозування при монотерапії

Режим дозування при монотерапії детально вивчали в терапії метастатичного колоректального раку. Ці режими дозування можна використовувати і для лікування пацієнтів з іншими переліченими формами раку.

Початкова доза. Режим щотижневого дозування. Рекомендована початкова доза для монотерапії препаратом Ертикан становить 125 мг/м². Нижчу початкову дозу (наприклад, 100 мг/м²) можна рекомендувати в таких випадках: пацієнти віком 65 років і старші, попередня екстенсивна променева терапія, статус тяжкості 2, підвищений рівень білірубіну або рак шлунка. Лікування слід проводити шляхом повторюваних 6-тижневих циклів, що включають у себе щотижневе лікування протягом 4 тижнів із подальшою перервою (2 тижні).

Режим дозування 1 раз на 2 тижні. Звичайна рекомендована початкова доза Ертикану становить 250 мг/м² кожні 2 тижні шляхом внутрішньовенної інфузії. Нижчу початкову дозу (наприклад, 200 мг/м²) можна рекомендувати в таких випадках: пацієнти віком 65 років і старші, попередня екстенсивна променева терапія, статус тяжкості 2, підвищений рівень білірубіну або рак шлунка.

Режим дозування 1 раз на 3 тижні. Звичайна рекомендована початкова доза Ертикану для режиму дозування 1 раз на 3 тижні становить 350 мг/м². Нижчу початкову дозу (наприклад, 300 мг/м²) можна рекомендувати в таких випадках: пацієнти віком 65 років і старші, попередня екстенсивна променева терапія, статус тяжкості 2, підвищений рівень білірубіну або рак шлунка.

Спеціальні групи

Пацієнти з порушеною функцією печінки.

Режим монотерапії щотижневий.

Для пацієнтів із порушенням функції печінки рекомендовані такі початкові дози:

при концентрації загального білірубіну 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 білірубіну 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 білірубіну в сироватці крові в 1,5 рази 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 білірубіну в сироватці крові в 1,5-5 разів вище верхньої межі норми, концентрації АЛТ/АСТ у сироватці крові в 5,1-20 разів вище верхньої межі норми початкова доза становить 40 мг/м².

Режим монотерапії кожні 3 тижні:

Для пацієнтів із порушенням функції печінки рекомендовані такі початкові дози:

- при концентрації загального білірубіну в сироватці крові в 1,5-3 рази вище верхньої межі норми початкова доза становить 200 мг/м²;

- при концентрації загального білірубіну в сироватці крові в > 3 рази вище верхньої межі норми застосування препарату не рекомендується (безпека і фармакокінетика іринотекану при застосуванні кожні 3 тижні, не були визначені для пацієнтів, в яких білірубін >3 рази перевищував верхню межу норми, тому даний режим не може бути рекомендований для таких пацієнтів).

Пацієнти з порушеною функцією нирок

Дослідження в цій популяції не проводилися. Тому при лікуванні пацієнтів з порушеною функцією нирок препарат слід застосовувати з обережністю. Іринотекан не рекомендується призначати пацієнтам, які перебувають на діалізі.

Режими комбінованої терапіїПочаткова доза

Іринотекан у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) і лейковорином. Ертикан у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) і лейковорином рекомендується для лікування хворих на метастатичний колоректальний рак.

Рекомендована початкова доза Ертикану становить 125 мг/м², 500 мг/м² 5-фторурацилу і 20 мг/м² лейковорину. Нижчі початкові дози іринотекану (наприклад, 100 мг/м²) і 5-ФУ (наприклад, 400 мг/м²) можуть бути рекомендовані у таких випадках: пацієнти віком 65 років і старше, попередня екстенсивна променева терапія, статус тяжкості 2, підвищений рівень білірубину або рак шлунка. Лікування слід призначати у повторювані 6-тижневі цикли, що включають у себе щотижневе застосування препарату протягом 4 тижнів з подальшою перервою на 2 тижні.

Іринотекан у комбінації з цисплатином. Іринотекан досліджувався у 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 Ертикану (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 призначати у повторювані 6-тижневі цикли, 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 відповідають загальній інформації щодо препарату цетуксимаб. Зазвичай використовуються такі самі дози іринотекану, як при останніх циклах попереднього режиму із застосуванням іринотекану. Іринотекан не можна застосовувати раніше ніж через 1 годину після закінчення інфузії цетуксимабу.

Іринотекан у комбінації з бевацизумабом. Спосіб застосування та дози бевацизумабу відповідають загальній інформації щодо препарату бевацизумаб. Бевацизумаб рекомендується застосовувати у комбінації з іринотеканом (125 мг/м²)/боліус 5-фторурацил (500 мг/м²)/ фолінова кислота (20 мг/м²) 1 раз на тиждень 4 тижні кожні 6 тижнів.

Тривалість лікування

Для режимів монотерапії та комбінованої терапії лікування додатковими циклами Ертикану може бути продовжено на невизначений термін у пацієнтів, у яких досягається позитивна реакція з боку пухлини, або в пацієнтів, у яких пухлина залишається стабільною. Необхідно ретельно контролювати пацієнтів щодо токсичності, а у випадку виникнення токсичних проявів, нечутливих до модифікації дози і звичайного підтримуючого лікування, терапію слід припинити.

Рекомендації щодо модифікації дози

Рекомендоване коригування дози протягом циклу терапії на початку кожного наступного циклу лікування для режимів монотерапії описано у нижченаведеній таблиці. Дані рекомендації ґрунтуються на токсичних властивостях, виявлених при застосуванні Ертикану. Для модифікацій на початку наступного циклу терапії дозу Ертикану слід зменшити відповідно до початкової дози попереднього циклу.

Рекомендовані модифікації дози протягом циклу терапії і на початку кожного наступного циклу терапії для Ертикану, 5-фторурацилу та фолінової кислоти описані у нижченаведеній таблиці.

Рекомендовані модифікації дози для Ертикану і цисплатину на початку кожного циклу терапії, а також рекомендовані модифікації дози протягом циклу терапії описані в нижченаведених таблицях.

При призначенні рекомендованої модифікації дози цетуксимабу одночасно з іринотеканом слід керуватися повній інформацією про призначення препарату цетуксимабу.

Всі модифікації дози мають ґрунтуватися на виявленій токсичності. Не слід розпочинати новий цикл

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 4 з 19. Видавник: Державний експертний центр МОЗ України
терапії, поки рівень токсичності не досягне рівня 2 або менше. Слід припинити лікування на 1-2 тижні
для лікування токсичних наслідків хіміотерапії. Якщо пацієнт не одужав після двотижневої перерви,
необхідно розглянути можливість припинення застосування Ертикану.

Рекомендовані модифікації дози для режиму монотерапії

Не слід розпочинати новий цикл терапії, поки кількість гранулоцитів не відновиться до $1\,500/\text{мм}^3$, а кількість тромбоцитів – до $100\,000/\text{мм}^3$ і повністю не припиниться діарея, пов'язана з попереднім лікуванням. Слід припинити лікування на 1-2 тижні для лікування інтоксикації, спричиненої хіміотерапією. Якщо пацієнт не одужав після 2-тижневої перерви, необхідно припинити застосування Ертикану (див. таб. 1).

Таблиця 1. Рекомендовані модифікації дози для режиму монотерапії

Рівень токсичності НІР (загальні критерії токсичності Національного інституту раку) (значення)	Протягом циклу лікування (щотижнево)
Немає токсичності	Підтримувати рівень дози
Нейтропенія	
1. $1\,500$ до $1\,999/\text{мм}^3$	Підтримувати рівень дози
2. $1\,000$ до $1\,499/\text{мм}^3$	↓ на $25\text{ мг}/\text{м}^2$
3. 500 до $999/\text{мм}^3$	Пропустити дозу, потім ↓ на $25\text{ мг}/\text{м}^2$, коли повернеться до II стадії
4. $< 500/\text{мм}^3$	Пропустити дозу, потім ↓ на $50\text{ мг}/\text{м}^2$, коли повернеться до II стадії
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією (IV рівень нейтропенії і II рівень пропасниці)	Пропустити дозу, після корекції стану – ↓ на $50\text{ мг}/\text{м}^2$
Інші гематологічні симптоми токсичності	Модифікація дози при лейкопенії, тромбоцитопенії і анемії протягом циклу терапії і на початку наступного циклу також ґрунтується на НІР-критеріях токсичності і подібна до рекомендацій при нейтропенії
Діарея (частота випорожнення)	
1. На 2-3 рази/добу > частоти до початку курсу	Підтримувати рівень дози
2. На 4-6 разів/добу > частоти до початку курсу	↓ на $25\text{ мг}/\text{м}^2$
3. На 7-9 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, потім ↓ на $25\text{ мг}/\text{м}^2$, коли відновиться до II рівня
4. На 10 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, потім ↓ на $50\text{ мг}/\text{м}^2$, коли відновиться до II рівня
Інші негематологічні симптоми токсичності (за винятком алопеції, анорексії і астенії)	

I рівень	Підтримувати рівень дози
II рівень	↓ на 25 мг/м ²
III рівень	Пропустити дозу, потім ↓ на 25 мг/м ² , коли відновиться до II рівня
IV рівень	Пропустити дозу, потім ↓ на 50 мг/м ² , коли відновиться до II стадії

Рівень токсичності НІР (загальні критерії токсичності Національного інституту раку) (значення)	На початку наступного циклу лікування (після адекватної терапії) у порівнянні зі стартовою дозою в попередньому циклі лікування (всі модифікації дози ґрунтуються на найгірших попередніх проявах токсичності)	
	Щотижнево	Кожні 2-3 тижні
Немає токсичності	↑ на 25 мг/м ² до максимальної дози 150 мг/м ²	
Нейтропенія		
1. 1 500 до 1 999/мм ³	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
2. 1 000 до 1 499/мм ³	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
3. 500 до 999/мм ³	↓ на 25 мг/м ²	↓ на 50 мг/м ²
4. < 500/мм ³	↓ на 50 мг/м ²	↓ на 50 мг/м ²
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією (IV рівень нейтропенії і II рівень пропасниці)	↓ на 50 мг/м ²	↓ на 50 мг/м ²
Інші гематологічні симптоми токсичності		
Діарея (частота випорожнення)		
1. На 2-3 рази/добу > частоти до початку курсу	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
2. На 4-6 разів/добу > частоти до початку курсу	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
3. На 7-9 разів/добу > частоти до початку курсу	↓ на 25 мг/м ²	↓ на 50 мг/м ²
4. На 10 разів/добу > частоти до початку курсу	↓ на 50 мг/м ²	↓ на 50 мг/м ²
Інші негематологічні симптоми токсичності (за винятком алопеції, анорексії і астенії)		

I рівень	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
II рівень	↓ на 25 мг/м ²	↓ на 50 мг/м ²
III рівень	↓ на 25 мг/м ²	↓ на 50 мг/м ²
IV рівень	↓ на 50 мг/м ²	↓ на 50 мг/м ²

Рекомендовані модифікації дози для комбінованого режиму: Ертикан, 5-ФУ і лейковорин

У пацієнтів необхідно відновити функцію кишечника до рівня, що передувало лікуванню, без потреби у призначенні проносних засобів щонайменше протягом 24 годин перед наступним призначенням хіміотерапії. Не слід розпочинати новий цикл терапії, поки кількість гранулоцитів не відновиться до 1 500/мм³, кількість тромбоцитів – до 100 000/мм³ і не зникне діарея, пов'язана з лікуванням. Слід припинити хіміотерапію на 1-2 тижні для лікування інтоксикації, пов'язаної з хіміотерапією. Якщо пацієнт не одужав після двотижневої перерви, слід розглянути питання про припинення застосування Ертикану (див. таб. 2).

Таблиця 2. Рекомендовані модифікації дози для комбінованого режиму: Ертикан, 5-ФУ і лейковорин.

Рівень токсичності НР (значення)	Протягом циклу лікування	На початку наступного циклу лікування
Немає токсичності	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Нейтропенія		
1. 1 500 до 1 999/мм ³	Підтримувати рівень дози ^a	Підтримувати рівень дози ^a
2. 1 000 до 1 499/мм ³	на 1 рівень дози ^b	Підтримувати рівень дози
3. 500 до 999/мм ³	Пропустити дозу, потім на 1 рівень дози, коли відновиться до II рівня	на 1 рівень дози ^b
4. < 500/мм ³	Пропустити дозу, потім на 2 рівні дози, коли відновиться до II ^b рівня	на 2 рівні дози ^b
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією (4-й рівень нейтропенії і 2-го рівня пропасниці)	Пропустити дозу, після корекції стану на 2 рівні дози ^b	на 2 рівні дози ^b
Інші гематологічні симптоми токсичності	Модифікації 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)		
1. На 2-3 рази/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, поки не відновиться до початкового рівня (ПР), потім дати таку ж саму дозу	Підтримувати рівень дози

2. На 4-6 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, потім на 1 рівень дози, коли відновиться до ПР	Підтримувати рівень дози
3. На 7-9 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, потім на 1 рівень дози, коли відновиться до ПР	на 1 рівень дози
4. На 10 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, потім на 2 рівні дози, коли відновиться до ПР	на 2 рівні дози
Інші негематологічні симптоми токсичності (за винятком алопеції, анорексії і астенії)		
I рівень	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
II рівень	Пропустити дозу, потім на 1 рівень дози, коли відновиться до I рівня	Підтримувати рівень дози
III рівень	Пропустити дозу, потім на 1 рівень дози, коли відновиться до II рівня	на 1 рівень дози
IV рівень	Пропустити дозу, потім на 2 рівні дози, коли відновиться до II рівня	на 2 рівні дози
При мукозитах/стоматитах зменшують дозу лише 5-фторурацилу, але не Ертикану		

а – відповідно до стартової дози попереднього циклу лікування;

б – Ертикан – 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 Ертикану (мг/м²)

ґрунтуються на максимальній токсичності, що спостерігалась у попередньому циклі.

Не слід розпочинати новий цикл терапії, доки кількість гранулоцитів не відновиться до 1 500/мм³, а кількість тромбоцитів – до 100 000/мм³ і повністю не припиниться діарея, пов'язана з лікуванням. Слід припинити лікування на 1-2 тижні для корекції токсичних проявів, пов'язаних із лікуванням. Якщо пацієнт не одужав після двотижневої перерви, слід припинити застосування Ертикану (див. таб. 3).

Таблиця 3. Модифікації дози на початку нового циклу комбінованої терапії цисплатину та Ертикану (мг/м²)

Рівень токсичності НІР	Цисплатин ^а	Ертикан ^б
Гематологічні		
Рівень 0,1,2, або 3	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 4	на 1 рівень дози	на 1 рівень дози
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією ^в , сепсис, тромбоцитопенія, що потребує трансфузії	на 1 рівень дози	на 1 рівень дози
Негематологічні		
Діарея		
Рівень 0, I або II	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень III або IV	Підтримувати рівень дози	на I рівень дози
Блювання		
Рівень 0, I або II	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень III	на I рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень IV	на I рівень дози	на I рівень дози
Сироватковий креатинін		
<1,5 мг/дл	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
1,5-2 мг/дл	на 2 рівні дози	Підтримувати рівень дози
> 2 мг/дл	Пропустити дозу	Підтримувати рівень дози
Ототоксичність		
Рівень 0 або I	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень II	на I рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень III або IV	Припинити застосування цисплатину	Підтримувати рівень дози
Нейротоксичність		
Рівень 0 або I	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень II	на I рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень III або IV	Припинити застосування цисплатину	Підтримувати рівень дози
Інші негематологічні симптоми токсичності		
Рівень 0, I або II	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень III або IV	на 1 рівень дози	на 1 рівень дози

а – цисплатин - рівень зменшення дози = 7,5 мг/м²;

б – Ертикан - рівень зменшення дози = 10 мг/м²;

в – нейтропенія з пропасницею визначається за критеріями загальної токсичності, версія 2 –

температура $\geq 38,5$ °C і супроводжується нейтропенією $< 1 \times 10^9$ /л.

Таблиця 4. Модифікації дози протягом комбінованого режиму цисплатину та Ертикану (мг/м²).
Грунтується на максимальній токсичності, що виявлялася на початку циклу

Рівень токсичності НІР	Цисплатин ^а	Ертикан ^б
Гематологічні		
Рівень 0 або I	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень II	↓ на 1 рівень дози	↓ на 1 рівень дози
Рівень III	↓ на 2 рівні дози	↓ на 2 рівні дози
Рівень IV	Пропустити дозу	Пропустити дозу
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією ^в , сепсис, тромбоцитопенія, що потребує трансфузії	Пропустити дозу	Пропустити дозу
Негематологічні		
<i>Діарея</i>		
Рівень 0 або I	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень II	Підтримувати рівень дози	↓ на 1 рівень дози
Рівень III	Підтримувати рівень дози	Пропустити дозу
Рівень IV	Пропустити дозу	Пропустити дозу
<i>Блювання</i>		
Рівень 0, I або II	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень III	↓ на 1 рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень IV	↓ на 1 рівень дози	↓ на 1 рівень дози
<i>Сироватковий креатинін</i>		
<1,5 мг/дл	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
1,5-2 мг/дл	↓ на 2 рівні дози	Підтримувати рівень дози
> 2 мг/дл	Пропустити дозу	Підтримувати рівень дози
<i>Ототоксичність</i>		
Рівень 0 або I	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень II	↓ на 1 рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень III або IV	Припинити застосування цисплатину	Підтримувати рівень дози
<i>Нейротоксичність</i>		

Рівень 0 або I	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень II	↓ на 1 рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень III або IV	Припинити застосування цисплатину	Підтримувати рівень дози
Інші негематологічні симптоми токсичності		
Рівень 0 або I	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень II, III або IV	Пропустити дозу	Пропустити дозу

а – цисплатин - рівень зменшення дози = $7,5 \text{ мг/м}^2$;

б – Ертикан - рівень зменшення дози = 10 мг/м^2 ;

в – 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.

Дані побічних ефектів екстенсивно накопичувалися та аналізувалися при метастатичному колоректальному раку, що рецидивує або прогресує після терапії на основі 5-ФУ (друга черга), і представлені нижче. Очікується, що побічні ефекти для інших призначень будуть подібними до таких при колоректальному раку другої черги.

Побічні ефекти, наведені у даному розділі, стосуються іринотекану. Відсутні дані, щодо впливу цетуксимабу на профіль безпеки іринотекану або навпаки. У комбінації з цетуксимабом додатково повідомляється про побічні ефекти, притаманні цетуксимабу (наприклад, такі, як вугреподібний висип), тому також слід звернутися до повної інформації, що стосується призначення цетуксимабу.

100–125 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-ФУ. Летальні випадки були, ймовірно, пов'язані з препаратом. Спостерігалася сукупність медичних явищ, що є відомими ефектами іринотекану (мієлосупресія, нейтропенічний сепсис без пропасниці, тонкокишкова непрохідність, накопичення рідини, стоматит, нудота, блювання, діарея і дегідратація). Пропасниця, що супроводжується нейтропенією, визначена за НІР як IV стадія нейтропенії і II 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. Найбільшими загальними причинами зниження дози були пізня діарея, нейтропенія і лейкопенія.

300–350 мг/м² режиму дозування монотерапії 1 раз на 3 тижні

Хворі на метастатичний колоректальний рак, у яких хвороба прогресувала після попередньої терапії 5-ФУ, отримували іринотекан 1 раз кожні 3 тижні. Летальні випадки були потенційно пов'язані з лікуванням іринотеканом і віднесені відповідно до нейтропенічної інфекції, діареї IV ступеня і астенії.

Перелік побічних ефектів.

Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням препарату (рівень 1-4 НІР), які були виявлені більш ніж у 10 % пацієнтів при режимі щотижневого дозування.

Порушення з боку травного тракту – пізня діарея, нудота, блювання, рання діарея, спазми кишечника/біль, анорексія, стоматит.

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи – лейкопенія, анемія, нейтропенія.

Загальні порушення – астенія, пропасниця.

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

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини – алопеція.

Порушення 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 легневих судин, раптову смерть, тромбофлебіт, тромбоз, порушення серцево-судинної системи).

Перелік побічних ефектів НІР III і IV рівня, які спостерігалися при режимах дозування щотижня і 1 раз кожні 3 тижні, наведений нижче:

Порушення з боку травного тракту – пізня діарея, нудота, спазми кишечника/біль.

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи – лейкопенія, нейтропенія.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини – алопеція.

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

Інфекції та інвазії – інфекція.

Порушення з боку травного тракту – блювання, діарея, запор, анорексія, мукозит.

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи – анемія, тромбоцитопенія.

Загальні порушення – астенія, пропасниця, біль.

Порушення метаболізму і обміну речовин – дегідратація, гіповолемія.

Гепатобіліарні порушення – білірубінемія.

Дихальні, торакальні і медіастинальні порушення – диспное.

Зміни лабораторних показників – підвищений рівень креатиніну.

Побічні ефекти НІР III і IV рівня, пов'язані із застосуванням препарату, які спостерігалися у менш ніж 1 % хворих:

Інфекції та інвазії – сепсис.

Порушення травного тракту – захворювання прямої кишки, кандидоз травного тракту.

Порушення кровоносної та лімфатичної системи – пропасниця, нездужання.

Загальні порушення – астенія, пропасниця, біль.

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

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини – висипи.

Розлади нервової системи – порушення ходи, сплутаність свідомості, головний біль.

Серцеві розлади – 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).

Повідомлялося про такі додаткові випадки, пов'язані з іринотеканом, які не задовольняють критерії, зазначені вище як у >10 % I-IV рівня НІР, або як III і IV рівня НІР, пов'язаних із препаратом випадків: риніт, підвищене слиновиділення, міоз, слезотеча, підвищене потовиділення, гіперемія, брадикардія, запаморочення, екстравазація, синдром лізису пухлини і утворення виразок товстого кишечника.

Побічні ефекти, які спостерігалися у післяреєстраційний період:

Порушення з боку серцево-судинної системи.

Спостерігалися випадки набряків.

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 травного тракту.

Повідомлялося 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.

Спостерігалися випадки метеоризму, диспепсії.

Спостерігалися 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 у пацієнтів, які мали епізоди дегідратації, пов'язаної з діареєю і/або блюванням, або сепсисом.

Порушення з боку імунної системи.

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

Порушення скелетно-м'язової і сполучної тканини.

Повідомлялося про ранні ефекти, такі як м'язова контрактура або судоми і парестезія, про біль у спині.

Порушення з боку дихальної системи.

Кашель, пневмонія, гикавка. Інтерстиціальна хвороба легенів, що проявляється легневими інфільтратами, є нечастою під час терапії іринотеканом. Повідомлялося про ранні ефекти, такі як диспное.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини – ексфолюативний дерматит.

Розлади нервової системи.

Спостерігалися випадки сонливості, безсоння.

Загальні порушення – пропасниця, нездужання.

Лабораторні показники

Повідомлялося 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) при відсутності прогресуючих метастазів печінки, а також про лімфоцитопенію.

Передозування.

Разові дози іринотекану до 750 мг/м² призначалися пацієнтам з різними формами раку. Побічні ефекти у цих пацієнтів були подібні до тих, що повідомлялися при рекомендованих дозуваннях і режимах. Були отримані повідомлення про передозування у дозах, наближених до подвійних рекомендованих терапевтичних доз, що можуть бути фатальними. Найбільш значущими побічними реакціями були тяжка нейтропенія і тяжка діарея. Слід розпочати інтенсивне підтримуюче лікування для того, щоб запобігти дегідратації внаслідок діареї, а також для лікування інфекційних ускладнень. Для лікування передозування іринотекану немає жодного відомого антидоту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний вагітним та жінкам у період годування груддю.

Іринотекан чинить тератогенну дію і може завдати шкоди плоду при вагітності. Адекватні і відповідно контрольовані дослідження щодо застосування Ертикану вагітним не проводилися.

Якщо лікарський засіб застосовується у період вагітності, або якщо пацієнтка завагітніла, то її необхідно проінформувати про небезпеку застосування даного препарату під час вагітності. Жінкам репродуктивного віку необхідно рекомендувати застосування надійних засобів контрацепції під час лікування Ертиканом.

Оскільки існує небезпека розвитку небажаних реакцій у немовляти, на період лікування Ертиканом слід припинити годування груддю.

Діти.

Препарат не призначений для застосування дітям.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Пацієнтів треба проінформувати про можливість запаморочення або розладів зору

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 14 з 19. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
протягом 24 годин після інфузії Ертикану і рекомендувати відмовитися від керування автомобілем і роботи з потенційно небезпечними механізмами, якщо виявляються такі симптоми.

Особливості застосування.

Як і при застосуванні інших потенційно токсичних онкологічних препаратів, при приготуванні розчину Ертикан до інфузії потрібно бути обережними. Рекомендується застосування рукавичок. При потрапленні препарату на шкіру негайно вимити її водою з милом. При потрапленні розчину Ертикану на слизові оболонки негайно промити їх водою.

Препарат перед застосуванням потрібно ретельно оглянути з метою виявлення можливого вмісту чужорідних часток і зміни кольору.

Введення. Ертикан слід вводити тільки під контролем досвідченого лікаря. Відповідне лікування ускладнень можливе тільки при забезпеченні адекватної діагностики та стандартів терапії.

У нижчезазначених випадках Ертикан призначають тільки у разі, коли очікуваний ефект від застосування препарату перевищує можливий ризик:

- лікування пацієнтів з наявністю факторів ризику, особливо з функціональним статусом за шкалою ВООЗ = 2;

- у поодиноких випадках, коли пацієнти не дотримуються рекомендацій щодо запобігання виникненню побічних ефектів (зокрема у разі необхідності негайної та тривалої антидіарейної терапії разом з підвищеним вживанням рідини). Такі пацієнти потребують ретельного клінічного контролю.

Холінергічні симптоми. У пацієнтів можуть спостерігатися холінергічні симптоми, зокрема риніт, підвищена слинотеча, міоз, сльозотеча, потовиділення, припливи (вазодилатація), брадикардія та гіперперистальтика, яка може спричинити спазми кишечника та ранню діарею (діарею, що виникає одразу або через деякий час після введення Ертикану). Ці симптоми можуть виникати під час або одразу після введення Ертикану, можуть бути пов'язані з антихолінергічною активністю препарату та з більшою ймовірністю спостерігаються при застосуванні вищих доз. Для таких пацієнтів може бути доцільним терапевтичне або профілактичне введення 0,25-1 мг атропіну підшкірно або в/в (крім випадків протипоказань до такого лікування).

Діарея. Ертикан може викликати розвиток ранньої та пізньої діареї. В основі розвитку даних ускладнень лежать різні механізми. Пацієнта необхідно заздалегідь попередити про можливість розвитку відстроченої діареї. Пацієнти мають негайно інформувати лікаря про виникнення діареї. При неадекватному лікуванні діареї може розвинути стан, що загрожує життю хворого, особливо якщо діарея розвилася на фоні нейтропенії.

Рання діарея (що виникає одразу або через деякий час після введення Ертикану) холінергічної природи. Зазвичай вона є транзиторною і лише у рідкісних випадках має тяжкий перебіг. Разом з нею можуть спостерігатися такі симптоми як риніт, підвищена слинотеча, міоз, сльозотеча, потовиділення, припливи (вазодилатація), брадикардія та гіперперистальтика, яка може спричинити спазми кишечника. Призначивши атропін, можна попередити розвиток або зменшити прояви ранньої діареї та інших холінергічних симптомів.

Пізня діарея (зазвичай виникає більше ніж через 24 години після застосування Ертикану) може бути тривалою та призводити до зневоднення, електролітного дисбалансу або сепсису і може становити загрозу для життя. При кожному з тритижневих курсів лікування середній термін виникнення пізньої діареї був 5 днів після інфузії Ертикану. При кожному з однотижневих курсів лікування середній термін виникнення пізньої діареї був 11 днів після інфузії Ертикану. При стартовій тижневій дозі 125 мг/м² середня тривалість пізньої діареї будь-якого ступеня становила 3 дні, а при діареї 3-4-го ступеня – 7 днів. Частота діареї III-IV ступеня була вища у пацієнтів старше 65 років. При цьому також спостерігалися виразки кишечника, часто з кровотечами.

Для лікування пізньої діареї слід застосовувати лоперамід при перших ознаках слабо оформленого чи рідкого випорожнення або прискороного випорожнення кишечника. Рекомендований для дорослих режим прийому лопераміду становить 4 мг у вигляді стартової дози та по 2 мг кожні 2 години до припинення діареї протягом щонайменше 12 годин. Вночі пацієнт має застосовувати 4 мг лопераміду кожні 4 години. Тривалість застосування лопераміду становить не менше 12 год, але не більше 48

годин через ризик розвитку паралітичної непрохідності. Премедикація лоперамідом не рекомендована. Хворим з діареєю слід перебувати під постійним наглядом, одержувати замісну терапію електролітами та рідиною у випадках зневоднення, і антибіотикотерапію у випадку непрохідності, пропасниці або тяжкої нейтропенії. Крім випадків застосування антибіотикотерапії госпіталізація необхідна у таких ситуаціях:

- діарея у поєднанні з пропасницею;
- тяжка діарея (що потребує внутрішньовенної гідратації);
- блювання у поєднанні з діареєю;
- діарея, що триває понад 48 годин, незважаючи на високу дозу терапію лоперамідом.

Після першого етапу лікування наступна тижнева фаза хіміотерапії може проводитися тільки при стабілізації моторики кишечника у разі відсутності необхідності антидіарейної хіміотерапії не менше 24 години після припинення діареї. При діареї II-IV ступеня слід зменшити дозу Ертикану при наступній фазі лікування.

Екстравазація. Хоча Ертикан не чинить шкірно-наривної дії, слід запобігати процесу екстравазації. Для цього потрібен контроль місця інфузії з метою запобігання виникненню запалення. При виникненні екстравазації необхідно промити місце ін'єкції та прикласти до нього лід.

Печінка. Порушення активності печінкових ферментів III-IV ступеня згідно з критеріями загальної токсичності Національного інституту раку (NIP) спостерігалось менш ніж у 10 % пацієнтів. Зазвичай ці випадки спостерігаються при наявності печінкових метастазів та безпосередньо не пов'язані із застосуванням Ертикану.

У пацієнтів із порушеннями глюкуронідації білірубину, наприклад, із синдромом Жильбера, може бути підвищений ризик розвитку мієлосупресії при терапії іринотеканом.

Кров. Ертикан часто спричиняє тяжку мієлосупресію, що проявляється нейтропенією, лейкопенією та анемією, через що препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з важкими порушеннями функції кісткового мозку. Зрідка може спостерігатися виражена тромбоцитопенія. Частота нейтропенії III-IV ступеня за критеріями NIP достовірно частіше спостерігається у пацієнтів, які раніше отримували променеви терапію ділянок таза та живота. Більший ризик розвитку III-IV ступеня нейтропенії виявляється у пацієнтів з рівнями білірубину в сироватці понад 1 мг/дл. Зв'язок частоти розвитку нейтропенії III-IV ступеня із віком або статтю не встановлений.

Нейтропенічна пропасниця (при нейтропенії IV ступеня NIP та пропасниці II ступеня) зустрічається менш ніж у 10 % пацієнтів у клінічних дослідженнях. Однак описані летальні випадки, пов'язані із сепсисом унаслідок нейтропенії на фоні лікування Кампто. Нейтропенічні ускладнення слід лікувати за допомогою антибіотиків. У випадках розвитку нейтропенічної пропасниці або зниження абсолютної кількості нейтрофілів менше 1 000/мм³ лікування Ертиканом слід тимчасово припинити. При виникненні клінічно значущої нейтропенії слід зменшити дозу препарату.

Алергічні реакції. Описані випадки розвитку алергічних реакцій, включаючи тяжкі анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

Тромбоемболія. Тромбоемболії спостерігалися у пацієнтів, лікування яким проводилося у комбінації з іринотеканом; причини розвитку даного порушення не встановлено.

Хронічні захворювання кишечника, коліт та/або кишкова непрохідність. Ертикан може викликати розвиток коліту, ускладненого виразками, кровотечею та кишковою непрохідністю. Пацієнтам, у яких розвинулася кишкова непрохідність, слід негайно призначити антибіотикотерапію. Ертикан не слід призначати до повної ліквідації обструкції кишечника.

Нудота і блювання. Ертикан є еметогенним засобом. Нудота і блювання часто бувають важкими і виникають у ході або відразу після інфузії препарату. Премедикацію протиблювотними засобами (антиеметики) слід проводити у день лікування за 30 хв до початку інфузії Ертикану, при необхідності можливе застосування антиеметиків і на подальших етапах лікування. Пацієнтів з блюванням у поєднанні з пізньою діареєю слід терміново госпіталізувати.

Нервова система. Іноді спостерігається запаморочення, що може бути симптомом ортостатичної гіпотензії у пацієнтів зі зневодненням.

Нирки. Може спостерігатися підвищення сироваткового креатиніну або азоту сечовини. Описані

випадки гострої ниркової недостатності, зазвичай пов'язані з інфекційними ускладненнями або зневодненням на фоні блювання та діареї. Також описані поодинокі випадки ниркової дисфункції на фоні синдрому лізису пухлини.

Дихальна система. Описані випадки диспное III-IV ступеня. Невідомо, яка роль злоскісних захворювань легенів або попередніх легеневих захворювань у розвитку диспное. У ранніх дослідженнях у Японії у невеликої кількості пацієнтів описаний потенційно загрозливий для життя пульмонарний синдром із диспное, пропасницею та ретикулонодулярними проявами на рентгенограмі грудної клітки. Важко оцінити роль терапії Ертиканом у розвитку зазначеного синдрому, оскільки у цих пацієнтів також спостерігався рак легенів або попередні легеневі захворювання.

Зрідка спостерігається інтерстиціальна легенева патологія у вигляді легеневих інфільтратів, яка може мати летальні наслідки. Фактори ризику розвитку зазначеної патології включають попередні легеневі захворювання, застосування пневмотоксичних засобів, променевої терапії та колонієстимулюючого фактору. При наявності перелічених факторів ризику слід забезпечити постійний контроль розвитку респіраторних симптомів до та під час терапії Ертиканом.

Імуносупресивний ефект/збільшення чутливості до інфекції. Застосування живих або живих атенуйованих (ослаблених) вакцин імуноскомпроментованим хіміотерапією (включаючи іринотекан) пацієнтам може призвести до тяжких або фатальних інфекцій. Слід уникати вакцинації за допомогою живих вакцин у пацієнтів, які отримують іринотекан. Вбиті або інактивовані вакцини можуть бути застосовані, однак відповідь на ці вакцини може бути знижена.

Інші перестороги. Оскільки зазначений препарат містить сорбітол, він протипоказаний при спадковій непереносимості фруктози.

Окремі популяції

Діти. (див. розділ Діти).

Особи літнього віку. Таким пацієнтам слід застосовувати спеціальні дозові рекомендації відповідно до обраного режиму дозування. Дані пацієнти потребують детальнішого моніторингу за станом здоров'я, оскільки у даній групі пацієнтів значно збільшується ризик розвитку пізньої діареї.

Печінкова недостатність. У пацієнтів з гіпербілірубінемією кліренс Ертикану знижується і, відповідно, зростає ризик гепатотоксичності. Застосування Ертикану у вигляді монотерапії у пацієнтів з концентраціями загального білірубіну сироватки, що втричі перевищують визначену верхню межу норми згідно з дозовою схемою одноразово кожні 3 тижні, не досліджувалося. Функції печінки слід контролювати до початку лікування та потім щомісячно, а також за клінічними показаннями.

Знижена UGT1A1 активність. Пацієнти, гомозиготні по UGT1A1*28 алелі, мають підвищений ризик розвитку нейтропенії після початку лікування іринотеканом. У даної групи пацієнтів початкова доза іринотекану має бути знижена. У гетерозиготних пацієнтів (носіїв варіанта алелей, один з яких «дикого» типу, у результаті чого проявляється помірна активність UGT1A1) може бути підвищений ризик розвитку нейтропенії, проте на підставі клінічних досліджень таким хворим було рекомендована нормальна початкова доза.

Променева терапія. У пацієнтів, які раніше отримували променеви терапію ділянок таза та живота, зростає ризик мієлосупресії при застосуванні Ертикану. При лікуванні таких пацієнтів слід бути дуже обережними. Для цих пацієнтів слід застосовувати спеціальні добові рекомендації відповідно до обраного режиму дозування.

Функціональний стан. У пацієнтів з поганим функціональним статусом зростає ризик побічних ефектів при застосуванні Ертикану. Спеціальні рекомендації для пацієнтів з функціональним статусом 2 згідно з критеріями Східної об'єднаної групи з онкології (COGO) слід застосовувати відповідно до обраного режиму дозування. Пацієнтам з функціональним статусом 3 та 4 застосування Ертикану протипоказане. У пацієнтів, які отримували Ертикан/5-фторурацил/лейковорин або 5-фторурацил/лейковорин у порівняльних клінічних дослідженнях, вищі показники госпіталізації, нейтропенічної пропасниці, тромбоемболій, припинення першого циклу лікування та ранньої смерті були вищими у пацієнтів з початковим функціональним статусом 2, у порівнянні з пацієнтами зі статусом 0 та 1.

Рак шлунка. У хворих на рак шлунка зростає ризик мієлосупресії та інших проявів токсичності при

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 17 з 19. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
лікуванні іринотеканом. Для лікування таких пацієнтів слід застосовувати нижчі стартові дози препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ертикан не слід змішувати з іншими препаратами в одному флаконі.

Блокатори нервово-м'язової провідності. Взаємодія між Ертиканом і блокаторами нервово-м'язової передачі не може бути виключена. Оскільки Ертикан має антихолінергастазну активність, можливе збільшення тривалості нервово-м'язової блокади при застосуванні суксаметонію, а також можлива антагоністична взаємодія щодо нервово-м'язової передачі при одночасному застосуванні з недеполяризуючими міорелаксантами.

Інгібітори/активатори цитохрому P450 3A4. Особливо уважно варто ставитися до хворих, які нещодавно приймали інгібітори (наприклад, кетоконазол) або активатори (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал і фенітоїн) цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування іринотекану з інгібіторами/активаторами даного метаболічного шляху може змінити метаболізм іринотекану і має бути виключене.

Протипухлинні засоби. Побічні ефекти іринотекану, такі як мієлосупресія та діарея, будуть посилені іншими протипухлинними засобами, які мають подібний профіль побічного ефекту.

Бевацизумаб. У дослідженні плазмові концентрації іринотекану були однакові у пацієнтів, які застосовували іринотекан/5-фторурацил /фолінову кислоту окремо або у комбінації з бевацизумабом. Концентрації SN-38, активного метаболіту іринотекану була в середньому на 33 % вище у пацієнтів, що застосовували іринотекан/5-фторурацил /фолінову кислоту у комбінації з бевацизумабом порівняно із застосуванням окремо. Враховуючи високу варіабельність поміж пацієнтами та обмежену кількість зразків, точно не з'ясовано, чи зумовлене підвищення рівнів SN-38 препаратом бевацизумаб. Також спостерігається незначне підвищення побічних ефектів - діареї та лейкопенії. При застосуванні комбінації іринотекан/5-фторурацил/фолінова кислота та бевацизумабу у пацієнтів редукція дози була більшою. У пацієнтів, у яких розвинулася тяжка діарея, лейкопенія або нейтропенія при застосуванні бевацизумабу та іринотекану, потрібно модифікувати дозу іринотекану відповідно до наведених рекомендацій у розділі «Спосіб застосування та дози».

Дексаметазон. Лімфоцитопенія визначалась у пацієнтів, які отримували іринотекан, і, можливо, призначення дексаметазону як антиеметика збільшує ймовірність лімфоцитопенії. Однак серйозних опортуністичних інфекцій і специфічних ускладнень, характерних для лімфоцитопенії, не виникало. Гіперглікемію спостерігали у хворих на діабет або при непереносимості глюкози під час застосування іринотекану. Імовірно, дексаметазон, який отримували як антиеметик, сприяв виникненню гіперглікемії у деяких пацієнтів.

Послаблювальні засоби. Послаблювальні засоби, що застосовують протягом терапії іринотеканом, можуть погіршити переносимість або тяжкість діареї.

Сечогінні засоби. Вторинна дегідратація при блюванні або діареї може бути спричинена іринотеканом. Лікар може відмінити сечогінні засоби під час режиму дозування іринотеканом і в період активного блювання або діареї.

Протисудомні засоби. Одночасне застосування протисудомних препаратів, які індують CYP3A (наприклад, карбамазепіну, фенобарбіталу або фенітоїну), спричиняє зменшення концентрацій активного метаболіту SN-38. Слід з обережністю призначати лікування антиконвульсантами (що не індують ферменти), щонайменше протягом двох тижнів до початку лікування іринотеканом у пацієнтів, які потребують терапії антиконвульсантами.

Протиблювотні препарати. У пацієнтів із вказівками в анамнезі на розвиток гострого холінергічного синдрому, у тому числі й у важкій формі, перед призначенням Ертикану рекомендоване профілактичне призначення протиблювотних препаратів з метою зменшення проявів побічних реакцій.

Кетоконазол. Кліренс іринотекану дуже скорочений у пацієнтів, які отримують супутню терапію кетоконазолом, призводячи до зростання SN-38. Застосування кетоконазолу треба припинити принаймні за тиждень до початку терапії іринотеканом і не призначати його під час терапії іринотеканом.

Звіробій (Hypericum perforatum). Концентрація активного метаболіту SN-38 зменшується у пацієнтів, які приймали Ертикан одночасно з препаратами звіробою. Застосування цих препаратів треба припинити принаймні за два тижні до першого циклу терапії іринотеканом і не призначати їх під час терапії іринотеканом.

Атазанавіру сульфат. Супутнє застосування атазанавіру сульфату, інгібітора CYP3A4 та UGT1A1 може збільшити системні концентрації SN-38, активного метаболіту іринотекану. Лікарям слід брати це до уваги, коли призначають комбінацію зазначених препаратів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Іринотекану гідрохлорид тригідрат – антинеопластичний агент, який є напівсинтетичним похідним камптотецину, екстракту алкалоїду з рослини *Camptotheca acuminata* (камптотека шпичаста).

Іринотекан та його активний метаболіт SN-38 зв'язуються з комплексом топоізомераза I-ДНК і запобігають релігації цих одониткових послідовностей. Останні дослідження свідчать, що цитотоксичність іринотекану пов'язана з пошкодженням двониткової ДНК у процесі її синтезу, коли фермент реплікації взаємодіє із 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 карбоксилестеразаопосередкованого 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 2 000. Однак показники площі під кривою співвідношення концентрація/час (AUC) у плазмі для SN-38 становлять 2-8 % від таких для 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 у людини плазмові концентрації іринотекану знижуються мультиекспоненціально, при цьому середнє значення періоду напіврозпаду становить 6 годин. Середнє значення періоду напіврозпаду SN-38 становить 10 годин. Середні значення періоду напіврозпаду лактонної та гідроксильної аніонної форми іринотекану та SN-38 подібні до таких в іринотекані та SN-38 у цілому, оскільки ці форми знаходяться в рівновазі.

У діапазоні доз 50-350 мг/м² AUC для іринотекану зростає лінійно та дозозалежно; AUC для SN-38 зростає менше, ніж пропорційно до дози. Максимальні концентрації SN-38 загалом спостерігаються через 1 годину після закінчення 90-хвилинної інфузії іринотекану.

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

Метаболічна конверсія іринотекану в активний метаболіт SN-38 опосередкована ферментом карбоксилестеразою і відбувається в печінці. У подальшому 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 у людини досліджений не повністю. Екскреція іринотекану із сечею становить 11-20 %, SN-38 – менше 1 %, SN-38 - глюкуроніду – 3 %. Кумулятивна екскреція іринотекану та його метаболітів (SN-38 та SN-38 - глюкуроніду) з жовчу та сечею протягом 48 годин після введення іринотекану коливається від 25 % (100 мг/м²) до 50 % (300 мг/м²).

Фармакокінетичні дослідження підтвердили відсутність впливу 5-фторурацилу і фолінату кальцію на фармакокінетику іринотекану.

Фармакокінетика в окремих популяціях

Особи літнього віку. Дослідження не виявили різниці фармакокінетики іринотекану, SN-38 і SN-38-глюкуроніду в осіб літнього віку і молодше 65 років. Кінцевий термін напіврозпаду іринотекану в осіб молодше 65 років становив 5,5 години, а в осіб старше 65 років – 6 годин. AUC₀₋₂₄ для SN-38 у пацієнтів старше 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.

Пацієнти з печінковою недостатністю. 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 білірубину і трансаміназ у сироватці.

У пацієнтів з нирковою недостатністю. Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику іринотекану не досліджували.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, від безкольорового до ледь жовтого кольору розчин.

Несумісність.

Не змішувати з іншими лікарськими засобами в одному і тому ж самому флаконі для інфузії чи у системі для внутрішньовенного вливання.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла і недоступному для дітей місці.

У зв'язку з можливою мікробною контамінацією при розчиненні, розчин Ертикану слід використати одразу ж після розведення. Якщо розчин для внутрішньовенних інфузій був приготовлений з дотриманням суворих асептичних умов (наприклад, в установці ламінарного повітряного потоку), його можна використати, у разі зберігання при кімнатній температурі, протягом 6 годин (включаючи час інфузії) або, у разі зберігання в холодильнику при температурі 2-8 °С, протягом 24 годин після відкриття флакона. Охолодження розчину з 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій не рекомендується, зважаючи на спорадичні випадки утворення наявних домішок.

Заморожування ампул з Ертиканом або розчину Ертикану не допускається, оскільки це призводить до преципітації препарату.

Упаковка.

По 2 мл або по 5 мл у скляних флаконах № 1 з коричневого скла з гумовою пробкою, обтиснутою алюмінієвим ковпачком з кольоровою поліпропіленовою шляпкою (червоною - для флаконів по 2 мл, або синьою - для флаконів по 5 мл). Флакон вміщується у пачку з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ципла Лтд.

Місцезнаходження.

Верна Індастріел Істате, Верна Гоа, Індія.