

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
КАМПТО
(CAMPTO)

Склад.

Діюча речовина: іринотекан; 1 мл розчину містить 20 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату;
допоміжні речовини: Д-сорбітол, кислота молочна, 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 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 цетуксимабом показаний для лікування пацієнтів з рецептором епідермального фактору росту (РЕФР), що експресується при метастатичному колоректальному раку після неефективної цитотоксичної терапії іринотеканом.

Іринотекан у комбінації з 5-фторурацилом, фоліновою кислотою та бевацизумабу показано як перша лінія лікування у пацієнтів з метастатичною карциномою ободової та прямої кишки.

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. Іринотекан протипоказаний пацієнтам з підвищеною чутливістю до діючої речовини або допоміжних складників, в періоди вагітності і годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Іринотекан слід вводити у вигляді розчину для внутрішньовенних інфузій протягом 30-90 хв. Кампто перед інфузією повинен бути розчинений у 5 % декстрозі для ін'єкцій (бажано) або 0,9 % розчині 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 можуть використовуватися і для лікування пацієнтів з іншими переліченими формами раку.

Початкова доза. Режим щотижневого дозування. Рекомендована початкова доза для монотерапії

Кампто 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, статус тяжкості 2, підвищений рівень білірубину або рак шлунка. Лікування слід проводити шляхом повторюваних 6-тижневих циклів, що включають у себе щотижневе лікування протягом 4 тижнів з подальшою перервою (2 тижні).

Режим дозування один раз на 2 тижні. Звичайна рекомендована початкова доза Кампто 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.

Режим дозування один раз на 3 тижні. Звичайна рекомендована початкова доза Кампто 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.

Спеціальні групи

Пацієнти з порушеною функцією печінки. Режим монотерапії щотижневий.

Для пацієнтів з порушенням функції печінки рекомендовані такі початкові дози:

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

Початкові дози для пацієнтів з порушенням функції печінки. Режим монотерапії кожні 3 тижні:

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 (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 знаходяться на діалізі.

Режими комбінованої терапії

Початкова доза

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

Рекомендована початкова доза Кампто становить 125 мг/м², 500 мг/м² 5-фторурацилу і 20 мг/м² лейковорину. Нижчі початкові дози Кампто (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 в повторювані 6-тижневі цикли, що включають у себе щотижневе застосування препарату протягом 4 тижнів з подальшою перервою на 2 тижні.

Іринотекан у комбінації з цисплатиною. Іринотекан досліджувався в комбінації з цисплатиною для недрібноклітинного і дрібноклітинного раку легенів, раку шийки матки, раку шлунка і раку стравоходу. Цей режим можна застосовувати в лікуванні пацієнтів з іншими зазначеними формами раку, за винятком колоректального раку.

Рекомендована початкова доза становить 65 мг/м^2 іринотекану і 30 мг/м^2 цисплатину. Нижча початкова доза Кампто (наприклад 50 мг/м^2) 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 в 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 відповідає загальній інформації щодо препарату цетуксимаб. Зазвичай використовуються такі самі дози іринотекану, як при останніх циклах попереднього режиму із застосуванням іринотекану. Іринотекан не повинен застосовуватися 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/м^2)/болюс 5-фторурацил (500 мг/м^2)/ фолінова кислота (20 мг/м^2) один раз на тиждень 4 тижні кожні 6 тижнів.

Тривалість лікування

Для режимів монотерапії та комбінованої терапії лікування додатковими циклами Кампто може бути продовжено на невизначений термін у пацієнтів, в яких досягається позитивна реакція з боку пухлини, або в пацієнтів, в 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 в нижченаведеній таблиці. Дані рекомендації ґрунтуються на токсичних властивостях, що виявлені при застосуванні Кампто. Для модифікацій на початку наступного циклу терапії дозу Кампто слід зменшити відповідно до початкової дози попереднього циклу.

Рекомендовані модифікації дози протягом циклу терапії і на початку кожного наступного циклу терапії для Кампто, 5-фторурацилу та лейковорину описані в нижченаведеній таблиці.

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

Рекомендована модифікація дози цетуксимабу при одночасному застосуванні з іринотеканом слід керуватися повною інформацією призначення препарату цетуксимабу.

Рекомендована модифікація дози бевацизумабу: при одночасному застосуванні з препаратами іринотекан/5-фторурацил /фолінова кислота слід керуватися повною інформацією призначення препарату бевацизумабу.

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 лікування на 1-2 тижні для лікування токсичних наслідків хіміотерапії. Якщо пацієнт не видужав після 2-тижневої перерви, необхідно розглянути припинення застосування Кампто.

Рекомендовані модифікації дози для режиму монотерапії

Не слід розпочинати новий цикл терапії, доки 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 видужав після 2-тижневої перерви, необхідно припинити застосування Кампто (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 стадії 2
4. $< 500/\text{мм}^3$	Пропустити дозу, потім на $50\text{ мг}/\text{м}^2$, коли повернеться до стадії 2
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією (4-й рівень нейтропенії і 2-го рівня 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 рівня 2
4. На 10 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, потім на $50\text{ мг}/\text{м}^2$, коли відновиться до рівня 2
Інші негематологічні симптоми токсичності (за винятком алопеції, анорексії і астенії)	
1 рівень	Підтримувати рівень дози
2 рівень	на $25\text{ мг}/\text{м}^2$
3 рівень	Пропустити дозу, потім на $25\text{ мг}/\text{м}^2$, коли відновиться до рівня 2
4 рівень	Пропустити дозу, потім на $50\text{ мг}/\text{м}^2$, коли відновиться до стадії 2

Рівень токсичності НР (загальні критерії токсичності Національного інституту раку) (значення)	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	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 (4-й рівень нейтропенії і 2-го рівня 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)		
1 рівень	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
2 рівень	на 25 мг/м ²	на 50 мг/м ²
3 рівень	на 25 мг/м ²	на 50 мг/м ²
4 рівень	на 50 мг/м ²	на 50 мг/м ²

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

У пацієнтів необхідно відновити функцію кишечника до рівня, що передувало лікуванню, без потреби в призначенні проносних засобів щонайменше протягом 24 годин перед наступним призначенням хіміотерапії. Не слід розпочинати новий цикл терапії, доки 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 видужав після 2-тижневої перерви, слід розглянути питання про припинення застосування Кампто (див. таб. 2).

Таблиця 2. Рекомендовані модифікації дози для комбінованого режиму: Кампто, 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 ^а	Підтримувати рівень дози ^а
2. 1 000 до 1 499/мм ³	на 1 рівень дози ^б	Підтримувати рівень дози
3. 500 до 999/мм ³	Пропустити дозу, потім на 1 рівень дози, коли відновиться до рівня 2	на 1 рівень дози ^б
4. < 500/мм ³	Пропустити дозу, потім на 2 рівні дози, коли відновиться до рівня 2 ^б	на 2 рівні дози ^б
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією (4-й рівень нейтропенії і 2-го рівня пропасниці)	Пропустити дозу, після корекції стану на 2 рівні дози ^б	на 2 рівні дози ^б
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, доки не відновиться до початкового рівня (НР), потім дати ту 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 НР	Підтримувати рівень дози
3. На 7-9 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, потім на 1 рівень дози, коли відновиться до НР	на 1 рівень дози
4. На 10 разів/добу > частоти до початку курсу	Пропустити дозу, потім на 2 рівні дози, коли відновиться до НР	на 2 рівні дози
Інші негематологічні симптоми токсичності (за винятком алопеції, анорексії і астенії)		
1 рівень	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
2 рівень	Пропустити дозу, потім на 1 рівень дози, коли відновиться до рівня 1	Підтримувати рівень дози
3 рівень	Пропустити дозу, потім на 1 рівень дози, коли відновиться до рівня 2	на 1 рівень дози

Пропустити дозу, потім на 2 рівні дози, коли відновиться до рівня 2	на 2 рівні дози
---	-----------------

При мукозитах/стоматитах зменшують дозу лише 5-фторурацилу, але не Кампто

а – відповідно до стартової дози попереднього циклу лікування;

б – Кампто – 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 Кампто (мг/м²)

Грунтується 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 з лікуванням. Якщо пацієнт не видужав після 2-тижневої перерви, слід припинити застосування Кампто (див. таб. 3).

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

Рівень токсичності НІР	Цисплатин ^а	Кампто ^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, 1 або 2	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 3 або 4	Підтримувати рівень дози	на 1 рівень дози
Блювання		
Рівень 0, 1 або 2	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 3	на 1 рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 4	на 1 рівень дози	на 1 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 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози

Рівень 2	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	на 1 рівень дози	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	на 1 рівень дози	на 1 рівень дози

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

б – Кампто - 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 Кампто (мг/м²).

Грунтується на максимальній токсичності, що виявлялася на початку циклу

Рівень токсичності НІР	Цисплатин ^а	Кампто ^б
Гематологічні		
Рівень 0 або 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 2	на 1 рівень дози	на 1 рівень дози
Рівень 3	на 2 рівні дози	на 2 рівні дози
Рівень 4	Пропустити дозу	Пропустити дозу
Пропасниця, що супроводжується нейтропенією ^в , сепсис, тромбоцитопенія, що потребує трансфузії	Пропустити дозу	Пропустити дозу
Негематологічні		
Діарея		
Рівень 0 або 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 2	Підтримувати рівень дози	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	на 1 рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 4	на 1 рівень дози	на 1 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 1	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
Рівень 2	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	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

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

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

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

Побічні реакції.

Дані побічних ефектів екстенсивно накопичувалися та аналізувалися для програми досліджень 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, що 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.

Артеріальна гіпертензія 3 ступеня була основним значним фактором ризику при додаванні бевацизумабу до комплексу іринотекан/5-фторурацил /фолінова кислота. Збільшення побічних ефектів хіміотерапії 3/4 ступеня - діареї та лейкопенії при цьому режимі не було значним порівняно з пацієнтами, що застосовують комбінацію іринотекан/5-фторурацил /фолінова кислота окремо. Щодо іншої інформації про побічні реакції при комбінованому застосуванні з бевацизумабом, слід керуватися повною інформацією стосовно цього препарату.

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-ФУ. Випадки смерті 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 4-та стадія нейтропенії і 2-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-ФУ, отримували іринотекан один раз кожні 3 тижні. Випадки смерті були потенційно пов'язані з лікуванням іринотеканом і віднесені відповідно до нейтропенічної інфекції, діареї 4-го ступеня і астенії.

Перелік побічних ефектів. Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням препарату (рівень 1-4 НІР), які були виявлені більше, 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 легеневих судин, раптову смерть, тромбофлебіт, тромбоз, порушення серцево-судинної системи).

Перелік побічних ефектів НІР 3-го і 4-го рівня, які спостерігалися в клінічних дослідженнях режимів дозування щотижня й один раз кожні 3 тижні (N=620), 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 3-го і 4-го 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, рання 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 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.

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

Загальні порушення – пропасниця, нездужання.

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

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини – висипи, шкірні прояви.

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

Серцеві розлади – гіпотензія, синкопе, кардіоваскулярні порушення.

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 НР, або як 3-го і 4-го рівня НР, пов'язаних з препаратом випадків: риніт, підвищене слиновиділення, міоз, слезотеча, 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 травного 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 респіраторного тракту

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

Лабораторні показники

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

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 в 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.

Іринотекан справляє тератогенну дію на тварин і може завдати шкоди плоду при вагітності. Адекватні і відповідно контрольовані дослідження щодо застосування Кампто у вагітних не проводилися.

Якщо лікарський засіб застосовується у період вагітності, або якщо пацієнтка завагітніла, то вона повинна бути поінформована про небезпеку застосування даного препарату під час вагітності. Жінкам дітородного віку необхідно рекомендувати застосування надійних засобів контрацепції під час лікування Кампто.

У щурів радіоактивність з'являється у молоці протягом 5 хв після внутрішньовенного введення міченого радіоактивним ізотопом іринотекану і зростає в 65 разів відносно плазмових концентрацій протягом 4 год після введення. Оскільки існує небезпека розвитку небажаних реакцій у немовляти, на період лікування Кампто слід припинити годування груддю.

Діти. Ефективність Кампто в педіатричній популяції не встановлена.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтів треба поінформувати про можливість запаморочення або розладів зору протягом 24 годин після інфузії Кампто і рекомендувати відмовитися від керування автомобілем і роботи з потенційно небезпечними механізмами, якщо такі симптоми виявляються.

Особливості застосування. Як і відносно інших потенційно токсичних онкологічних препаратів, при приготуванні розчину Кампто до інфузії потрібно бути обережними. Рекомендовано застосування рукавичок. При потраплянні препарату на шкіру негайно вимийте її водою з милом. При потраплянні розчину Кампто на слизові оболонки негайно промийте їх водою. Препарат до інфузії потрібно ретельно оглянути з метою виявлення можливого вмісту чужорідних часток і зміни кольору.

Введення. Кампто слід вводити тільки під контролем лікаря, що має досвід застосування хіміотерапії в онкології. Відповідне лікування ускладнень можливе тільки при забезпеченні адекватної діагностики та стандартів терапії.

У нижчезазначених випадках Кампто призначається тільки в тому 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 за 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, слъозотеча, потовиділення, припливи (вазодилатація), брадикардія та гіперперистальтика, яка може спричинити спазми кишечника та ранню діарею (діарею, що виникає протягом 8 годин після введення Кампто). Ці симптоми можуть виникати під час або відразу після введення Кампто, можуть бути пов'язані з антихолінергасною 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).

Екстравазація. Хоча Кампто 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. У клінічних дослідженнях порушення активності печінкових ферментів 3-4-го ступеня згідно з критеріями загальної токсичності Національного інституту раку (НІР) спостерігалось менше, ніж у 10 % пацієнтів. Зазвичай ці випадки спостерігаються за наявності печінкових метастазів та безпосередньо не пов'язані із застосуванням Кампто.

Кров. Кампто часто спричиняє нейтропенію, лейкопенію та анемію, що можуть бути важкими, тому препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з важкими порушеннями функції кісткового мозку. Зрідка може спостерігатися виражена тромбоцитопенія. У клінічних дослідженнях частота нейтропенії 3-4-го ступеня за критеріями НІР достовірно частіше спостерігається у пацієнтів, які

раніше отримували променеу терапію ділянок таза та живота. Більший ризик розвитку 3-4-го ступеня нейтропенії виявляється у пацієнтів з рівнями білірубіну в сироватці вище 1 мг/дл. Зв'язок частоти розвитку нейтропенії 3-4-го ступеня із віком або статтю не встановлений.

Нейтропенічна пропасниця (при нейтропенії 4-го ступеня НІР та пропасниці 2 ступеня) зустрічається менше, 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 Кампто слід тимчасово припинити. При виникненні клінічно значущої нейтропенії слід зменшити дозу препарату.

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

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

Пізня діарея. Пізня діарея (зазвичай виникає більше ніж через 8 годин після застосування Кампто) може бути тривалою та призводити до зневоднення, електролітного дисбалансу або сепсису і може становити загрозу для життя. У клінічних дослідженнях при кожному з 3-тижневих курсів лікування середній термін виникнення пізньої діареї був 5 днів після інфузії Кампто. У клінічних дослідженнях при кожному з 1-тижневих курсів лікування середній термін виникнення пізньої діареї був 11 днів після інфузії Кампто. 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 3-4-го 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 слабоформленого чи рідкого випорожнення або прискорення випорожнення кишечника. Рекомендований для дорослих режим прийому лоперамиду становить 4 мг у вигляді стартової дози та по 2 мг кожні 2 години до припинення діареї протягом щонайменше 12 год. Вночі пацієнт повинен застосувати 4 мг лоперамиду кожні 4 год. Тривалість застосування лоперамиду становить не менше 12 год, але не більше 48 год через ризик розвитку паралітичної непрохідності. Премедикація лоперамідом не рекомендована. Хворі з діареєю повинні 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 в таких ситуаціях:

- діарея у поєднанні з пропасницею;
- тяжка діарея (що потребує внутрішньовенної гідратації);
- блювання у поєднанні з діареєю;
- діарея, що триває більше 48 год, незважаючи на високодозову терапію лоперамідом.

Після першого етапу лікування наступна тижнева фаза хімотерапії може проводитися тільки при стабілізації моторики кишечника за відсутності необхідності антидіарейної хімотерапії не менше 24 год після припинення діареї. При діареї 2-4-го ступеня слід зменшити дозу Кампто при наступній фазі лікування.

Хронічні захворювання кишечника та/або кишкова непрохідність. Кампто не слід призначати до повної ліквідації обструкції кишечника.

Нудота і блювання. Кампто є еметогенним засобом. Нудота і блювання часто бувають тяжкими і виникають у ході або відразу після інфузії препарату. Премедикація противоблювотними засобами (антиеметиками) повинна проводитися в день лікування за 30 хв до початку інфузії Кампто, за необхідності можливо застосування антиеметиків і на подальших етапах лікування. Пацієнти з блюванням у поєднанні з пізньою діареєю повинні бути терміново госпіталізовані.

Нервова система. Іноді спостерігається запаморочення, що може бути симптомом ортостатичної

гіпотензії у пацієнтів із 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 3-4-го ступеня. Невідомо, яка роль злякисних захворювань легенів або попередніх легеневих захворювань у розвитку диспное. У ранніх дослідженнях в 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 Кампто у розвитку зазначеного синдрому, оскільки у цих пацієнтів також спостерігається 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. За наявності перелічених факторів ризику слід забезпечити постійний контроль розвитку респіраторних симптомів до та під час терапії Кампто.

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

Окремі популяції

Діти. (див. розділ *Діти*).

Особі літнього віку. Для таких пацієнтів слід застосовувати спеціальні дозові рекомендації відповідно до обраного режиму дозування.

Печінкова недостатність. У пацієнтів з гіпербілірубінемією кліренс Кампто знижується і, відповідно, зростає ризик гепатотоксичності. Застосування Кампто 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.

Променева терапія. У пацієнтів, які раніше отримували променеви терапію ділянок таза та живота, зростає ризик мієлосупресії при застосуванні Кампто. 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 Кампто. 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 Кампто протипоказано. У пацієнтів, які отримували Кампто/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 вище у пацієнтів з початковим функціональним статусом 2, в порівнянні з пацієнтами із статусом 0 та 1.

Рак шлунка. У хворих на рак шлунка зростає ризик мієлосупресії та інших проявів токсичності при лікуванні Кампто. Для лікування таких пацієнтів слід застосовувати нижчі стартові дози препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. *Блокатори нервово-м'язової провідності.* Взаємодія між Кампто і блокаторами нервово-м'язової передачі не може бути виключена. Оскільки Кампто має антихолінестеразну 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.

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

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. Ймовірно, що 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 індукують СYP3A (наприклад карбамазепіну, фенобарбіталу або фенітоїну), спричиняє зменшення концентрацій активного метаболіту SN-38. Слід з обережністю призначати лікування антиконвульсантами (що не індукують ферменти), щонайменше протягом тижня до початку лікування іринотеканом у пацієнтів, які потребують терапії антиконвульсантами.

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 Кампто одночасно з препаратами звіробою. Застосування цих препаратів треба припинити принаймні за тиждень до першого циклу терапії іринотеканом і не призначати їх під час терапії іринотеканом.

Атазанавіру сульфат. Супутнє застосування атазанавіру сульфату, інгібітора СYP3A4 та UGT1A1 може збільшити системні концентрації SN-38, активного метаболіту іринотекану. Лікарі повинні брати це до уваги, коли призначають комбінацію зазначених препаратів.

Бевацизумаб: у дослідженні плазмові концентрації іринотекану були однакові у пацієнтів, що 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 зумовлено 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».

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Іринотекану гідрохлорид – протипухлинний засіб, представник інгібіторів топоізомерази I. Іринотекан 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 попереджують релігацію 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 год. Середнє значення періоду напіврозпаду SN-38 становить 10 год. Середні значення періоду напіврозпаду лактонної та гідроксильної аніонної форми іринотекану та SN-38 подібні до таких в іринотекані та SN-38 в 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 дозі. Максимальні концентрації SN-38 загалом спостерігаються через 1 год 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. В 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 жовчю та сечею протягом 48 год 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 молодше 65 років. Кінцевий термін напіврозпаду іринотекану в осіб молодше 65 років становив 5,5 год, а в осіб старше 65 років – 6 год. 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.

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 білірубину і трансаміназ у сироватці.

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

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, злегка жовтуватий розчин;

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Розчин є фізично і хімічно стабільним протягом 24 год при кімнатній температурі та відповідному флуоресцентному світлі.

Розчин препарату у 5 % декстрозі для ін'єкцій, що зберігається в холодильнику та захищений від світла, фізично та хімічно стабільний протягом 48 год. Охолодження розчину з 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій не рекомендується, зважаючи на спорадичні випадки утворення наявних домішок. У зв'язку з можливою мікробною контамінацією при розчиненні рекомендується

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 17 з 17. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
застосовувати розчин протягом 24 год при його зберіганні в холодильнику або протягом 6 год – при кімнатній температурі. Заморожування ампул з Кампто або розчину Кампто не допускається, оскільки це призводить до преципітації препарату.

Упаковка. Концентрат для приготування розчину для інфузій по 5 мл (100 мг/5 мл) у флаконах №1 з коричневого скла або пластика з гумовою пробкою (внутрішня поверхня якої вкрита тефлоном), обтиснутих алюмінієвими ковпачками з кольоровою поліпропіленовою шляпкою. Флакон пакується в коробку з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Авентіс Фарма Дагенхем, Великобританія/ Aventis Pharma Dagenham;
2. Актавіс Італія С. п. А., Італія/ Actavis Italia S.p.A., Italy;
3. Пфайзер (Перс) Пті Лімітед, Австралія/ Pfizer (Perth) Pty Limited, Australia
4. Якулт Хонша Ко Лтд, Японія/ Yakult Honsha Co Ltd., Japan.

Місцезнаходження.

Rainham Road South, Dagenham, Essex, RM10 7XS, United Kingdom.

Viale Pasteur, 10, 20014 Nerviano (Milan), Italy.

15 Brodie Hall Drive, Technology Park, Bentley, WA, 6102, Australia.

653-1, Aza-Juzaburo, Shimowada, Susono-City Shizuoka, Japan