UA/19415/01/01
від 18.05.2022

Переклад листка-вкладиша: Інформація для пацієнта

Іринотекан Аккорд
20 мг/мл

Аккорд

10 1580 4 6010795

Іринотекан Аккорд
20 мг/мл

Аккорд
10 1580 4 6010795

Аккорд

Листок-вкладиш, який додається до упаковки:
інформація для пацієнта

Іринотекан Аккорд, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузій

Irinotecani hydrochloridum trihydricum

Цей лікарський засіб називається «Іринотекан Аккорд 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузій», і надалі в листку-вкладиші він називатиметься «Іринотекан Аккорд».

Перш ніж приймати препарат, слід уважно ознайомитися зі змістом листка-вкладиша, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію.
- Слід зберегти цей листок-вкладиш, щоб у разі необхідності прочитати його ще раз.
- У разі потреби чи додаткової інформації слід звернутися до лікаря, фармацевта чи медсестри.
- Якщо у пацієнта виникнуть будь-які побічні ефекти, включаючи будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладиші, слід повідомити про них свого лікаря, фармацевта чи медсестру. Див. пункт 4.

Зміст листка-вкладиша:
1. Що таке препарат Іринотекан Аккорд і для чого його застосовують
2. Що потрібно знати перед початком застосування препарату Іринотекан Аккорд
3. Як застосовувати препарат Іринотекан Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати препарат Іринотекан Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке препарат Іринотекан Аккорд і для чого його застосовують

Іринотекан відноситься до групи препаратів, які називають цитостатиками (протипухлинні препарати). Іринотекан застосовується в терапії прогресуючого раку товстої і прямої кишки в дорослих або в комбінації з іншими препаратами, або як монотерапія. Іринотекан Аккорд – це протипухлинний препарат, який містить діючу речовину іринотекану гідрохлорид тригідрат. Іринотекану гідрохлорид тригідрат перешкоджає зростанню і поширенню ракових клітин в організмі.
Лікар може призначити застосування іринотекану у комбінації з **5-фторурацилом/ фолінієвою кислотою (5-ФУ/ФК)** і **бевацизумабом** для лікування **раку товстого**

кишечника (товстої і прямої кишки).
Лікар може призначити застосування іринотекану у комбінації з **капецитабіном** одночасно з **бевацизумабом** або без нього для лікування **раку товстої і прямої кишки**.
Лікар може призначити застосування іринотекану у комбінації з **цетуксимабом** для лікування певного типу **раку товстого кишечника (з диким типом гена KRAS)**, що експресує білок за назвою рецептор епідермального фактору росту **(РЕФР)**.

2. Що потрібно знати перед початком застосування препарату Іринотекан Аккорд

Вам не слід застосовувати препарат Іринотекан Аккорд:
• якщо у вас підвищена чутливість до іринотекану або будь-якої іншої речовини в складі **цього препарату (перелічено в пункті 6)**
• якщо у вас є або були хронічні запальні захворювання кишечника чи непрохідність кишечника
• якщо ви жінка, яка годує груддю
• якщо у вас серйозне захворювання печінки
• якщо у вас серйозна недостатність кісткового мозку
• якщо у вас поганий загальний стан (згідно з міжнародними стандартами, стан здоров'я за ВООЗ оцінюється вище 2)
• якщо ви приймаєте ліки природного походження, що містять звіробій звичайний
• якщо ви маєте намір застосувати або недавно застосовували живі атенуйовані вакцини (проти жовтої лихоманки, вітряної віспи, оперізувального герпесу, кору, епідемічного паротиту, краснухи, туберкульозу, ротавірусних інфекцій, грипу) і протягом 6 місяців після завершення хіміотерапії.
У разі застосування препарату Іринотекан Аккорд у комбінації з іншими лікарськими засобами слід ознайомитися з додатковими протипоказаннями до застосування, наведеними в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Застереження та запобіжні заходи
Особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам похилого віку.
Оскільки препарат Іринотекан Аккорд – це протипухлинний препарат, його будуть вводити вам у спеціалізованих відділеннях і під наглядом лікаря, який має відповідний досвід роботи з протипухлинними препаратами. Медичний персонал відділення пояснить вам, яких запобіжних заходів слід дотримуватися під час лікування і після його завершення.
Цей листок-вкладиш допоможе вам пам'ятати про це.

Перш ніж приймати препарат Іринотекан Аккорд, слід повідомити лікаря, якщо вас стосується що-небудь з наведеного нижче:
• якщо у вас захворювання печінки або жовтяниця
• якщо у вас порушення функції нирок
• якщо у вас астма
• якщо ви коли-небудь проходили курс променевої терапії
• якщо в минулому після прийому препарату Іринотекан Аккорд у вас була сильна діарея та лихоманка
• якщо у вас проблеми із серцем
• якщо ви курите, у вас високий кров'яний тиск або високий рівень холестерину, оскільки під час лікування препаратом Іринотекан Аккорд це може підвищити ризик виникнення серцевих захворювань
• якщо ви були або будете вакциновані
• якщо ви приймаєте будь-які інші препарати. Будь ласка, ознайомтеся з пунктом «**Іринотекан Аккорд та інші лікарські засоби**» нижче.

1) Перші 24 години після введення препарату Іринотекан Аккорд
Під час введення препарату Іринотекан Аккорд (30 - 90 хвилин) і зразу після введення можуть виникати такі симптоми:
• діарея
• сльозотеча
• підвищене потовиділення
• помутніння зору
• біль у животі
• надмірне слиновиділення

Гострий холінергічний синдром
Цей препарат може впливати на частину нервової системи, яка контролює секреторні функції, що призводить до так званого холінергічного синдрому. Симптоми можуть включати нежить, підвищене слиновиділення, надмірну сльозотечу, пітливість, почервоніння, спазми в животі і діарею.
Слід повідомити лікаря або медсестру, якщо ви помітили будь-які з цих симптомів, оскільки є препарати, які можуть допомогти відкоригувати їх.

2) Від дня після застосування препарату Іринотекан Аккорд до наступного циклу лікування
У цей період у пацієнта можуть розвинутися різні симптоми, які можуть бути серйозними і вимагати негайного лікування та ретельного медичного спостереження.

Діарея
Діарея, яка починається більш як через 24 години після застосування препарату Іринотекан Аккорд («відстрочена діарея»), може мати важкий перебіг. Часто з'являється приблизно через 5 днів після застосування препарату. Діарею слід лікувати негайно й уважно контролювати її перебіг. Якщо не вживати заходів, це може призвести до зневоднення і серйозного хімічного дисбалансу, який є небезпечним для життя. Лікар пропише вам лікарські засоби, які допоможуть запобігти або контролювати ці побічні ефекти. Переконайтеся, що препарат зразу буде у вас в наявності, щоб ви могли в разі потреби приймати його вдома. Одразу після появи першого рідкого стільця зробіть таке:
1. Приймайте протидіарейні препарати, прописані лікарем, строго відповідно до його рекомендацій. Заборонено змінювати препарат або його дозу без попередньої консультації з лікарем. Рекомендований протидіарейний препарат – це лоперамід (початкова доза 4 мг, потім 2 мг кожні 2 години, також уночі). Лікування слід продовжувати протягом щонайменше 12 годин після появи останнього рідкого стільця. Рекомендовану дозу лопераміду не можна приймати більше 48 годин.
2. Негайно розпочніть пити велику кількість води або інших рідин для регідратації (наприклад, воду, газовану воду, газовані напої, суп або інші рідини для пероральної регідратації).
3. Слід негайно зв'язатися з лікуючим лікарем і повідомити йому про діарею. Якщо ви не можете зв'язатися зі своїм лікарем, зверніться до відділення лікарні, де вам вводять препарат Іринотекан Аккорд. Важливо, щоб персонал відділення знав про виникнення діареї.

Негайно повідомте лікаря або відділення, яке проводить нагляд за лікуванням:
• якщо у вас нудота, блювання, лихоманка або діарея,
• якщо у вас все ще зберігається діарея через 48 годин після початку лікування протидіарейними препаратами.

Примітка: ви не повинні використовувати будь-які інші протидіарейні препарати, окрім

призначених лікарем, а також пити інші рідини, відмінні від перелічених вище. Ретельно дотримуйтесь інструкцій лікаря. Лікування проти діареї не повинно використовуватися для запобігання подальших епізодів діареї, навіть якщо відстрочена діарея була в попередніх циклах лікування.

Лихоманка
Температура тіла понад 38 °С може бути ознакою інфекції, особливо, якщо вона виникає одночасно з діареєю. Якщо у вас піднялася температура вище 38 °С, слід негайно звернутися до лікаря або у відділення лікарні для отримання відповідного лікування.

Нудота і блювання
Якщо у вас настає нудота і/або блювання, негайно зверніться до лікаря або у відділення лікарні. Перед початком лікування лікар може призначити вам ліки для запобігання нудоті і блюванню. Лікар, швидше за все, припише вам ліки від нудоти, які ви зможете приймати вдома. За необхідності тримайте ці ліки в легко доступному місці. Зверніться до лікаря, якщо через нудоту і блювання ви не можете пити рідину.

Нейтропенія
Препарат Іринотекан Аккорд також може викликати зниження кількості лейкоцитів, які відіграють вадливу роль у боротьбі з інфекціями. Це називається нейтропенією. Нейтропенія часто спостерігається під час терапії препаратом Іринотекан Аккорд і є зворотною. Лікар повинен проводити вам регулярні аналізи крові, щоб контролювати кількість лейкоцитів. Нейтропенія – це серйозне побічне явище; воно підлягає негайному лікуванню і ретельному контролю. Необхідно негайно повідомити свого лікаря або медсестру, якщо у вас виникнуть будь-які симптоми інфекції, такі як лихоманка (38 °С або вище), озноб, біль при сечовиділенні, кашель або виділення мокротиння. Уникайте перебування поруч із хворими або інфікованими людьми. Якщо у вас з'являться симптоми інфекції, слід негайно повідомити про це лікаря.

Моніторинг крові
Лікар, скоріш за все, проведе аналізи крові до і під час лікування, щоб перевірити, чи впливає препарат на кількість клітин крові або склад крові. Результати аналізів можуть вказувати, чи потрібні вам додаткові лікарські засоби для лікування цих реакцій. Ваш лікар може знизити дозу препарату або відкласти прийом наступної дози або навіть припинити лікування. Важливо дотримуватися графіку візитів до лікаря та до лабораторії для здачі аналізів.

Цей лікарський засіб може знижувати кількість тромбоцитів у крові в перші кілька тижнів після прийому, що також підвищує ризик кровотечі. Проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати будь-які ліки або добавки, які можуть вплинути на здатність зупиняти кровотечу, такі як ацетилсаліцилова кислота або препарати, що містять ацетилсаліцилову кислоту, варфарин або вітамін Е. Повідомте свого лікаря, якщо у вас з'являться незвичайні синці або кровотечі, такі як кровотеча з носа, кровоточивість ясен під час чищення зубів або чорний, смоляний стілець.

Порушення функції легень
В поодиноких випадках у пацієнтів, які приймають цей препарат, спостерігалися серйозні проблеми з легенями. Негайно повідомте свого лікаря, якщо у вас виник або погіршився кашель, утруднене дихання і лихоманка. Лікар може навіть прийняти рішення про припинення лікування для усунення цих проблем.
Цей препарат може збільшити ризик утворення великих згустків крові у венах ніг або легень, які здатні потрапити в інші частини тіла, такі як легені або мозок. Необхідно негайно повідомити свого лікаря, якщо ви відчуваєте біль у грудній клітині, задишку або набряк, біль,

почервоніння або відчуття тепла в руці або нозі.

Хронічне запалення кишечника та/або непрохідність кишечника
Повідомте свого лікаря, якщо у вас виникне біль у животі і закреп, особливо, якщо разом з ними з'являться здуття живота і втрата апетиту.

Променева терапія
Якщо нещодавно ви пройшли променеву терапію органів малого тазу або черевної порожнини, у вас може виникнути збільшений ризик пригнічення кісткового мозку. Перед початком застосування препарату Іринотекан Аккорд слід проконсультуватися з лікарем.

Функція нирок
Повідомлялося про випадки порушення функції нирок.

Порушення з боку серця

Необхідно повідомити лікаря, якщо ви страждаєте чи страждали серцевим захворюванням або раніше приймали протипухлинні препарати. Лікар буде уважно стежити за вашим станом і обговорюватиме з вами, як можна зменшити фактори ризику (наприклад, куріння тютюну, високий кров'яний тиск і надто великий вміст жирів у вашому раціоні).

Порушення з боку судин
Препарат Іринотекан Аккорд в поодиноких випадках асоціюється з порушеннями кровотоку (тромби в судинах ніг і легенів); вони можуть бути рідкісними у пацієнтів з множинними факторами ризику.

Порушення функцій печінки
Перед початком терапії препаратом Іринотекан Аккорд і перед кожним наступним циклом лікування слід перевіряти функцію печінки (аналізи крові).

Інше
Цей препарат може викликати виразки в ротовій порожнині або на губах, часто в період перших кількох тижнів після початку лікування. Це може викликати біль у ротовій порожнині, кровотечу і навіть проблеми з прийомом їжі. Ваш лікар або медсестра можуть запропонувати способи зменшити ці явища, наприклад, змінити спосіб харчування або чищення зубів. За необхідності лікар може призначити препарат для зменшення болю.

Якщо ви плануєте операцію або іншу процедуру, повідомте лікарю або стоматологу, що ви приймаєте цей препарат.

Якщо препарат використовується у комбінації з іншими протипухлинними препаратами, переконайтеся, що ви прочитали листок-вкладиш до іншого протипухлинного препарату.

Якщо вам поставили діагноз непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей препарат.

Препарат Іринотекан Аккорд та інші лікарські засоби
Повідомте лікарю або фармацевту в лікарні, якщо ви приймаєте або нещодавно приймали будь-які ліки, у тому числі, які приймаються без рецепта. Це стосується також препаратів рослинного походження, сильнодіючих вітамінних і мінеральних препаратів.
• препарати, що застосовуються для лікування судом (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн і фосфенітоїн);

• препарати, що застосовуються для лікування грибкових інфекцій (кетоконазол, ітраконазол, вориконазол і позаконазол);
• препарати, що застосовуються для лікування бактеріальних інфекцій (кларитроміцин, еритроміцин і телітроміцин);
• препарати, що застосовуються для лікування туберкульозу (рифампіцин і рифабутин);
• трава звіробою звичайного (рослинна добавка);
• живі атенуйовані вакцини;
• препарати, що застосовуються для лікування ВІЛ-інфекції (індинавір, ритонавір, ампренавір, фосампренавір, нелфінавір, атазанавір тощо);
• препарати, що пригнічують активність імунної системи і використовуються для запобігання відторгненню трансплантата (циклоспорин і такролімус);
• препарати, що застосовуються для лікування раку (регорафеніб, крізотиніб, іделалізиб і апалутамід);
• антагоністи вітаміну К (препарати, що розріджують кров, такі як варфарин);
• препарати, що застосовуються для розслаблення м'язів під час загальної анестезії та хірургічних втручань (суксаметоній);
• 5-фторурацил/фолінієва кислота;
• бевацизумаб (інгібітор росту кровоносних судин);
• цетуксимаб (інгібітор рецептора епідермального фактору росту (EGF)).

Перед тим, як приймати препарат Іринотекан Аккорд, повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру, якщо ви наразі проходите або нещодавно проходили хіміотерапію (і променеву терапію).

Якщо вам мають робити операцію, повідомте свого лікаря або анестезіолога, що ви приймаєте цей препарат, оскільки він може змінити дію деяких лікарських засобів, які можуть використовувати під час процедури.

Не слід починати чи припиняти прийом будь-яких препаратів під час лікування препаратом Іринотекан Аккорд без попередньої консультації з лікарем.

Цей препарат може викликати сильну діарею. Уникайте засобів, які послаблюють і пом'якшують стілець, коли приймаєте цей препарат.

Існує ймовірність, що інші препарати також будуть взаємодіяти з препаратом Іринотекан Аккорд. Слід порадитись із лікарем, фармацевтом або медсестрою, щоб дізнатися, чи можуть інші лікарські засоби, рослинні препарати і добавки, а також алкоголь взаємодіяти з цим препаратом.

Вагітність, годування груддю та фертильність

Вагітність
Перш ніж приймати цей препарат, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом, якщо ви вагітні або годуєте груддю, або якщо ви припускаєте, що вагітні, чи плануєте завагітніти.
Не варто застосовувати препарат Іринотекан Аккорд під час вагітності, оскільки це може спричинити вади розвитку плоду. У вагітних жінок лікування цим препаратом слід застосовувати тільки в тому випадку, якщо потенційна користь для матері виправдовує ризик для плоду.

Жінкам дітородного віку слід уникати вагітності. Жінки і чоловіки повинні використовувати контрацептивні засоби під час лікування і протягом щонайменше трьох місяців (чоловіки)

або одного місяця (жінки) після припинення терапії. Якщо ви завагітніли в цей період, негайно повідомте про це лікаря.

Годування груддю
Не проводилося жодних досліджень стосовно грудного вигодовування, тим не менш цей препарат проникає в грудне молоко і може вплинути на дитину.
Під час лікування препаратом Іринотекан Аккорд необхідно припинити грудне вигодовування.
Перш ніж приймати будь-які ліки, порадьтеся зі своїм лікарем або фармацевтом.

Фертильність
Жодні дослідження щодо фертильності не проводилися, тим не менш цей препарат може впливати на фертильність. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем про можливі ризики, пов'язані із застосуванням цього препарату і варіанти, які можуть допомогти вам у народженні дітей в майбутньому.

Керування автотранспортом та використання механізмів
У деяких випадках препарат Іринотекан Аккорд може викликати побічні явища, які можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом і використовувати будь-яке обладнання або механізми.
Якщо ви не впевнені щодо цього, поговоріть з лікарем або фармацевтом.
Протягом перших 24 годин після прийому препарату Іринотекан Аккорд можуть виникати запаморочення і порушення зору. Якщо з'являться такі ефекти, не варто керувати автотранспортом або використовувати будь-яке обладнання чи механізми.

Важлива інформація про деякі компоненти препарату Іринотекан Аккорд
Препарат Іринотекан Аккорд містить 45 мл сорбітолу в кожному мл. Сорбітол є джерелом фруктози. Не приймайте цей препарат, якщо ви (або ваша дитина) страждаєте на рідкісне генетичне захворювання, спадкову непереносимість фруктози. Пацієнти зі спадковою непереносимістю фруктози не здатні метаболізувати фруктозу, що може викликати серйозні побічні явища.
Повідомте свого лікаря, перш ніж приймати цей препарат, якщо у вас (або вашої дитини) є спадкова непереносимість фруктози, або якщо ваша дитина не може споживати солодку їжу або напої через нудоту, блювання чи неприємні реакції, такі як здуття, спазми шлунку або діарея.
Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію на дозу, тобто практично не містить натрію.

3. Як застосовувати препарат Іринотекан Аккорд
Слід завжди застосовувати препарат так, як Вам призначив лікар. У разі сумнівів слід звернутися до лікаря.

Іринотекан Аккорд вводиться спеціалістами в галузі охорони здоров'я.

Лікар може зробити тест ДНК перед застосуванням першої дози препарату Іринотекан Аккорд.

Деякі люди генетично більш схильні до розвитку певних побічних явищ.

Під час введення препарату Іринотекан Аккорд, вам можуть бути призначені інші ліки для запобігання нудоті, блюванню, діареї та іншим побічним явищам. Можливо, вам доведеться застосовувати цей препарат протягом щонайменше одного дня після прийому препарату Іринотекан Аккорд.

Якщо після прийому препарату Іринотекан Аккорд ви відчуваєте печіння, біль або припухлість навколо місця ін'єкції, слід повідомити про це медичний персонал. Якщо лікарський засіб виходить з вени, це може спричинити пошкодження тканин. Якщо під час прийому препарату Іринотекан Аккорд ви відчуваєте біль або почервоніння, або набряк в місці ін'єкції, негайно повідомте про це своєму лікареві.

Препарат Іринотекан Аккорд вводять як внутрішньовенну інфузію протягом 30-90 хвилин. Кількість введеного препарату залежить від віку, площі поверхні тіла і загального стану хворого. Доза також залежить від інших ліків, що застосовуються для протипухлинного лікування. Лікар розраховує площу поверхні тіла хворого у квадратних метрах ($м^2$).

• Якщо ви раніше лікувалися 5-фторурацилом, ви будете отримувати стандартне лікування із застосуванням виключно препарату Іринотекан Аккорд у початковій дозі 350 $мг/м^2$ площі поверхні тіла кожні три тижні.
• Якщо ви раніше не отримували хіміотерапію, ви отримаєте дозу 180 $мг/м^2$ площі поверхні тіла препарату Іринотекан Аккорд що два тижні. Потім вам вводитимуть фолінієву кислоту і 5-фторурацил.
• Якщо ви застосовуєте препарат Іринотекан Аккорд у комбінації з цетуксимабом, ви отримаєте ту ж дозу іринотекану, що і в останніх циклах попереднього лікування іринотеканом. Препарат Іринотекан Аккорд не можна вводити раніше, ніж через годину після закінчення інфузії цетуксимабу.

Введена доза може бути скоригована лікарем, залежно від стану пацієнта і вивчених побічних ефектів.

Якщо ви отримали Іринотекан Аккорд дозою, більшою за необхідну
Малоймовірно, що ви отримаєте надто велику дозу препарату Іринотекан Аккорд. Однак якщо це станеться, у вас можуть розвинутися важкі захворювання крові і діарея. Ви отримаєте відповідну підтримувальну терапію для запобігання зневодненню в результаті діареї і терапію будь-яких інфекційних ускладнень. Вам слід проконсультуватись з лікарем, який контролює введення вам цього лікарського препарату.

Якщо ви пропустили чергову дозу препарату Іринотекан Аккорд
Дуже важливо, щоб ви отримували всі заплановані дози. Якщо ви пропустите прийом, негайно зверніться до лікаря.

4. Можливі побічні явища
Як і інші лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні явища, хоча вони виникають не у всіх. Ваш лікар обговорить з вами можливі побічні явища і пояснить ризики та переваги лікування. Деякі з цих побічних явищ вимагають негайного лікування.
Див. також інформацію в пункті «**Застереження та запобіжні заходи**».

Якщо після прийому препарату у вас виникнуть будь-які з наведених нижче побічних явищ, негайно повідомте про це лікаря. Якщо ви перебуваєте не в лікарні на стаціонарі, то ПОВИННІ ЗВЕРНУТИСЯ туди негайно.
• Алергічні реакції. Якщо ви відчуваєте хрипоту, утруднене дихання, набряк, висипання або свербіж (особливо по всьому тілу), слід негайно звернутися до лікаря або медсестри.
• Тяжкі алергічні реакції (анафілактичні та/або анафілактоїдні реакції) найчастіше можуть виникати протягом кількох хвилин після введення препарату: шкірний висип, включаючи почервоніння і свербіж, набряк рук, ніг, щиколоток, обличчя, губ, ротової порожнини або горла (що може викликати утруднення ковтання або дихання) і відчуття наближення непритомності.

• Діарея (див. пункт 2.).
• Рання діарея: виникає протягом 24 годин після введення препарату, із симптомами нежитю, підвищеного слиновиділення, сльозотечі, пітливості, почервоніння і спазмів у животі. Ця реакція може виникнути під час прийому препарату. У цьому випадку слід негайно повідомити медичного працівника. Можливе введення ліків для усунення та / або послаблення інтенсивності цих побічних явищ.
• Відстрочена діарея: виникає після 24 годин після введення препарату. З огляду на можливість зневоднення і електролітного дисбалансу внаслідок діареї, важливо, аби пацієнт перебував на постійному зв'язку з фахівцем в галузі охорони здоров'я задля моніторингу, призначення належних ліків та отримання порад з раціону харчування.

Дуже часто (можуть траплятися у понад 1 з 10 людей)
• Порушення з боку крові: нейтропенія (зниження кількості лейкоцитів), тромбоцитопенія (зменшення кількості тромбоцитів), анемія
• Відстрочена діарея
• Нудота і блювання
• Випадіння волосся (волосся знову відростають після закінчення лікування)
• У комбінованій терапії: тимчасове підвищення рівня ферментів печінки і концентрації білірубіну.

Часто (можуть траплятися в 1 з 10 осіб)
• Гострий холінергічний синдром: основні симптоми включають ранню діарею й інші симптоми, такі як біль у животі, почервоніння, біль, свербіж і сльозотеча (кон'юнктивіт), нежить, низький кров'яний тиск, розширення кровоносних судин, підвищене потовиділення, озноб, відчуття загального дискомфорту і нездужання, запаморочення, порушення зору, звуження зіниць, сльозотеча і підвищене слиновиділення під час або протягом перших 24 годин після інфузії препарату Іринотекан Аккорд.
• Лихоманка, інфекції (включаючи сепсис)
• Лихоманка, пов'язана зі значним зниженням кількості певного виду лейкоцитів
• Зневоднення, в основному пов'язане з діареєю і/або блюванням
• Закреп
• Втома
• Підвищення активності ферментів печінки і рівня креатиніну в крові.

Нечасто (можуть траплятися в 1 зі 100 осіб)
• Алергічні реакції. Якщо ви відчуваєте хрипи, утруднене дихання, набряк, висип або свербіж (особливо по всьому тілу), слід негайно звернутися до лікаря або медсестри.
• Шкірні реакції низького ступеня тяжкості, незначні реакції в місці проведення інфузії
• Утруднене дихання
• Захворювання легень (інтерстиціальні хвороби легенів)
• Непрохідність кишечника
• Біль у животі і запалення, що викликають діарею (псевдомембранозний коліт).
• Поодинокі випадки ниркової недостатності, низького артеріального тиску або серцево-судинної недостатності спостерігалися у пацієнтів, у яких спостерігалися епізоди зневоднення, пов'язані з діареєю і/або блюванням, або сепсисом.

Рідко (можуть траплятися в 1 з 1000 осіб)
• Тяжкі алергічні реакції (анафілактичні та/або анафілактоїдні реакції) найчастіше можуть виникати протягом кількох хвилин після введення препарату: висипання на шкірі, включаючи почервоніння і свербіж шкіри, набряк рук, ніг, щиколоток, обличчя, губ, ротової порожнини або горла (що може викликати утруднення ковтання або дихання) і відчуття наближення непритомності. Якщо ви відчуваєте ці симптоми, слід негайно повідомити про це лікарю.

• Ранні ефекти, такі як м'язовий спазм або спазми й оніміння (парестезія)
• Шлунково-кишкові кровотечі та коліти, у тому числі апендицит.
• Перфорація кишечника, анорексія, біль у животі, запалення слизових оболонок.
• Запалення підшлункової залози.
• Підвищений кров'яний тиск під час і після введення.
• Зниження кількості калію і натрію в крові, в основному пов'язане з діареєю і блюванням.

Дуже рідко (можуть траплятися в 1 з 10 000 осіб)
• Тимчасові порушення мовлення.
• Підвищення активності деяких травних ферментів, що розщеплюють цукор і жири.

Частота невідома (неможливо визначити з наявних даних)
• Тяжка, стійка діарея чи діарея з кров'ю (яка може бути пов'язана з болем у животі або лихоманкою), викликана бактеріями (*Clostridium difficile*).
• Зараження крові
• Зневоднення (внаслідок діареї і блювання)
• Запаморочення, прискорене серцебиття і блідість шкіри (стан, що називається гіповолемією).
• Алергічна реакція
• Тимчасові порушення мовлення під час або невдовзі після введення
• Відчуття поколювання та пощипування
• Високий кров'яний тиск (під час або після інфузії)
• Проблеми із серцем*
• Легеневі захворювання, що викликають хрипи і задишку (див. пункт 2).
• Гикавка
• Непрохідність кишечника
• Збільшення товстої кишки
• Кровотеча з кишечника
• Запалення товстого кишечника
• Аномальні результати лабораторних аналізів
• Перфорація кишечника
• Ожиріння печінки
• Шкірні реакції
• Реакції в місці введення препарату
• Низький рівень калію в крові
• Низький рівень солей у крові, в основному пов'язаний з діареєю і блюванням
• М'язові судоми
• Проблеми з нирками *
• Низький кров'яний тиск *
• Грибкова інфекція
• Вірусні інфекції.

* Поодинокі випадки цих побічних явищ були зареєстровані у пацієнтів, у яких спостерігалися епізоди зневоднення, пов'язані з діареєю і/або блюванням або інфекціями крові.

Якщо препарат Іринотекан Аккорд застосовується в комбінації з **цетуксимабом**, деякі побічні явища, що імовірно з'являться у вас, можуть бути пов'язані із таким комбінованим лікуванням. Ці побічні явища можуть включати висипання, схоже на вугровий висип. Слід ознайомитися з листком-вкладишем для користувача щодо цетуксимабу.

Якщо препарат Іринотекан Аккорд застосовується в комбінації з **капецитабіном**, деякі

побічні ефекти, що ймовірно з'являться у вас, можуть бути пов'язані із таким комбінованим лікуванням. Ці побічні ефекти можуть включати: дуже часто – утворення тромбів, часто – алергічні реакції, серцевий напад і лихоманку у хворих із низьким рівнем лейкоцитів. Тому слід ознайомитися з листком-вкладишем для користувача щодо капецитабіну.

Якщо препарат Іринотекан Аккорд застосовується в комбінації з **капецитабіном** і **бевацизумабом**, деякі побічні ефекти, що імовірно з'являться у вас, можуть бути пов'язані із таким комбінованим лікуванням. Ці побічні ефекти можуть включати: зниження кількості лейкоцитів, утворення тромбів, зниження артеріального тиску і серцевий напад. Тому слід ознайомитися з листками-вкладишами для користувача щодо капецитабіну і бевацизумабу.

Якщо будь-яке з побічних явищ набуває тяжкого перебігу або з'являться будь-які побічні явища, не зазначені в цьому листку-вкладиші, слід повідомити про це свого лікаря або фармацевта.

Повідомлення про побічні явища
У випадку появи будь-яких побічних явищ, у тому числі всіх явищ, відмінних від зазначених у листку-вкладиші, слід повідомити про це свого лікаря або фармацевта. Ви також можете повідомити про побічні явища безпосередньо в Департамент моніторингу побічних явищ лікарських препаратів Відділу реєстрації лікарських засобів, медичних виробів і біоцидних препаратів
Ал. Єрозолімськє, 181С
PL-02-222 м. Варшава
Тел.: + 48 22 49 21 301
Факс: + 48 22 49 21 309
Інтернет-сторінка: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Також про побічні явища можна повідомити Власнику реєстраційного посвідчення.
Завдяки повідомленням про побічні явища можна буде зібрати більше інформації про безпеку застосування препарату.

5. Як зберігати препарат Іринотекан Аккорд

Препарат слід зберігати у недоступному для дітей місці.
Не заморожувати.
Лише для одноразового використання.
Особливих рекомендацій стосовно температури зберігання немає.
Зберігати в оригінальній упаковці з метою захисту від світла.
Не використовуйте цей препарат після завершення терміну придатності, вказаного на упаковці та флаконі, після: «Термін придатності (EXP)». Термін придатності означає останній день зазначеного місяця.
Лікарські засоби не слід виливати в стічні води або викидати з побутовим сміттям. Проконсультуйтесь із фармацевтом щодо того, як правильно утилізувати лікарські засоби, які вам більше не потрібні. Такі заходи сприяють захисту навколишнього середовища.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить препарат Іринотекан Аккорд
• Активною речовиною є іринотекану гідрохлорид тригідрат.
• 1 мл концентрату містить 20 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату, що відповідає 17,33 мг іринотекану.
• Флакон 2 мл містить 40 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату.
• Флакон 5 мл містить 100 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату.

• Флакон 15 мл містить 300 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату.
• Флакон 25 мл містить 500 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату.
• Флакон 50 мл містить 1000 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату.
• Допоміжні речовини: сорбітол (Е420), кислота молочна, натрію гідроксид, кислота соляна і вода для ін'єкцій.

Зовнішній вигляд препарату Іринотекан Аккорд та вміст упаковки
Препарат Іринотекан Аккорд – це прозорий злегка жовтуватий розчин.

Розміри упаковок:
Флакон 2 мл
Флакон 5 мл
Флакон 15 мл
Флакон 25 мл
Флакон 50 мл

Упаковки не всіх розмірів можуть бути доступними на ринку.

Власник реєстраційного посвідчення:
Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.
вулиця Тасмова, будинок 7,
Варшава, 02-677

Виробник/Імпортер:
Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомєрска 50,
Паб'яніце, 95-200

Цей лікарський засіб доступний на ринку в країнах - членах Європейського економічного простору за такими назвами:

Назва країни-члена	**Назва лікарського засобу**
Австрія	Irinotecan Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Бельгія	Irinotecan Accord 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Болгарія	Irinotecan Accord 20 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Кіпр	Irinotecan Accord 20 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Чехія	Irinotecan Accordpharma 20 mg/ml koncentrat pro infuzni roztok
Німеччина	Irinotecan Accord 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Данія	Irinotecan Accord
Естонія	Irinotecan Accord
Греція	Irinotecan Accord 20 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Фінляндія	Irinotecan Accord 20 mg/ml Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Хорватія	Irinotekan Accord 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
Угорщина	Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentratum oldatos infuzióhoz
Ірландія	Irinotecan Hydrochloride 20 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion

Ісландія	Irinotecan Accord 20 mg/ml, innrennslisfrykkni, lausn
Італія	Irinotecan Accord
Латвія	Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Литва	Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Мальта	Irinotecan Hydrochloride 20 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Польща	Irinotecan Accord
Нідерланди	Irinotecan Accord 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Норвегія	Irinotecan Accord
Португалія	Irinotecano Accord
Румунія	Irinotecan Accord 20 mg/ml concentrat pentru solutie perfuzabila
Словаччина	Irinotecan Accord 20 mg/ml infúzny koncentrát
Словенія	Irinotekan Accord 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
Швеція	Irinotecan Accord 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning
Велика Британія	Irinotecan Hydrochloride 20 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion
Іспанія	Irinotecan Accord 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG
Франція	IRINOTECAN ACCORD 20 mg/ml, Solution a diluer pour perfusion

Дата останньої актуалізації листка-вкладиша: квітень 2021 року

Іринотекан Аккорд, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузій

Інформація, наведена далі, призначена виключно для медичного персоналу та спеціалістів у галузі охорони здоров'я:

Інструкція із застосування – цитотоксичний препарат

Поводження з препаратом Іринотекан Аккорд
Як і у випадку з іншими протипухлинними препаратами, слід дотримуватися обережності під час приготування та застосування препарату Іринотекан Аккорд. Розведення повинно виконуватися в асептичних умовах персоналом з належною кваліфікацією у спеціально відведеному місці. Слід дотримуватися запобіжних заходів, щоб уникнути контакту зі шкірою та слизовими оболонками.

Інструкції з техніки безпеки при приготуванні препарату Іринотекан Аккорд, розчину для інфузій

1. Слід використовувати захисну камеру і носити захисні рукавички й одяг. Якщо захисна камера недоступна, слід використовувати маску і захисні окуляри.

2. Із відкритими контейнерами, такими як флакони і пляшечки для інфузій, а також використані канюлі, шприци, катетери, трубки і залишки цитостатиків, необхідно поводитися як із небезпечними відходами та утилізувати відповідно до місцевих правил поводження з НЕБЕЗПЕЧНИМИ ВІДХОДАМИ.

3. У разі розлиття слід дотримуватись інструкцій, наведених нижче:
• Слід носити захисний одяг.
• Розбите скло слід зібрати та помістити в контейнер для НЕБЕЗПЕЧНИХ ВІДХОДІВ.
• Забруднені поверхні необхідно ретельно промити великою кількістю холодної води.
• Вимиті поверхні слід ретельно протерти, а матеріали, використані для протирання, мають бути утилізовані як НЕБЕЗПЕЧНІ ВІДХОДИ.

4. Якщо препарат Іринотекан Аккорд потрапив на шкіру, цю ділянку слід промити великою кількістю проточної води, а потім промити водою з милом. При попаданні на слизові оболонки – ретельно промити водою. Якщо відчувається дискомфорт, слід неодмінно звернутися до лікаря.

5. Якщо препарат Іринотекан Аккорд потрапив в очі, слід промити їх великою кількістю води. Потрібно негайно звернутися до лікаря-офтальмолога.

Приготування розчину для інфузії
Іринотекан Аккорд, концентрат для приготування розчину для інфузій, призначений виключно для внутрішньовенного інфузійного введення після розведення рекомендованими розчинниками, або 0,9% розчином натрію хлориду для інфузії, або 5% розчином глюкози для інфузії. Дотримуючись асептичних умов, необхідно отримати необхідну кількість препарату Іринотекан Аккорд із флакона за допомогою каліброваного шприца і ввести його в пакет для інфузій або флакон об'ємом 250 мл. Приготований таким чином інфузійний розчин слід ретельно перемішати ручним обертанням.
Продукт має бути розбавлений і використаний одразу після відкриття.

Готовий розчин іринотекану зберігає фізичну та хімічну стабільність при використанні для розведення 0,9% розчину (співвідношення маса/об'єм) натрію хлориду чи 0,5% розчину

(співвідношення маса / об'єм) глюкози протягом 28 днів, при зберіганні в ємностях з ПЕНЩ чи ПВХ при температурі 5°С – 25°С в місці, захищеному від світла.
У разі зберігання в освітленому місці фізико-хімічна стабільність була продемонстрована протягом трьох днів.
З мікробіологічної точки зору, розведений розчин слід використовувати негайно. Якщо не зробити цього зразу, відповідальність за час і умови зберігання перед використанням несе користувач. Відповідно, термін зберігання не повинен перевищувати 24 годин при температурі від 2 °С до 8 °С, окрім випадків, коли розчин був відновлений/розбавлений у контрольованих і затверджених асептичних умовах.

При виявленні осаду у флаконі чи після розведення препарат слід утилізувати з дотриманням стандартної процедури, передбаченої для утилізації цитотоксичних препаратів.

Іринотекан Аккорд не слід вводити в формі внутрішньовенної болюсної ін'єкції чи внутрішньовенної інфузії тривалістю менше 30 хвилин та більше 90 хвилин.

Утилізація
Усі матеріали, використані для розведення та введення, або які в будь-який інший спосіб контактували з препаратом Іринотекан Аккорд потрібно утилізувати з дотриманням вимог національного законодавства щодо поводження з цитотоксичними препаратами.

На макет також нанесені технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

Переклад здійснено перекладачем Бенгарем А.А.

UA/19415/01/01
від 18.05.2022

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

В одному мл концентрату міститься 20 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату, еквівалент 17,33 мг іринотекану.

В кожному флаконі по 2 мл міститься 40 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату (40 мг/2 мл)

В кожному флаконі по 5 мл міститься 100 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату (100 мг/5 мл)

В кожному флаконі по 15 мл міститься 300 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату (300 мг/15 мл)

В кожному флаконі по 25 мл міститься 500 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату (500 мг/25 мл)

В кожному флаконі по 50 мл міститься 1000 мг іринотекану гідрохлориду тригідрату (1000 мг/50 мл)

Допоміжні речовини відомої дії
В кожному мл міститься 45 мг сорбітолу

Повний перелік допоміжних речовин наведений в розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Концентрат для приготування розчину для інфузії.

Розчин блідо-жовтого кольору, вільний від сторонніх включень. Значення pH становить приблизно 3,0 – 3,8, осмотичний тиск розчину приблизно 270 – 330 мОсмоль/кг.

4. КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

4.1. Показання до застосування

Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, показаний до застосування в терапії пацієнтів з колоректальним раком пізньої стадії:

- У комбінації з 5-фторурацилом та фолінієвою кислотою в терапії пацієнтів, яким хіміотерапію у зв'язку із захворюванням пізньої стадії раніше не проводили.
- Ізольовано, у терапії пацієнтів, для яких стандартний режим із застосуванням 5-фторурацилу був неефективним

Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, в комбінації з цетуксимабом, показаний до застосування в терапії пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з геном KRAS дикого типу, що експресує рецептори епідермального фактору росту (РЕФР), які раніше не отримували лікування у зв'язку з метастатичним захворюванням, або для яких цитотоксична терапія із застосуванням іринотекану була неефективною (див. розділ 5.1).

Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, в комбінації з 5-фторурацилом, фолінієвою кислотою та бевацизумабом показаний до застосування в якості терапії першої лінії для пацієнтів з метастатичною карциномою товстої та прямої кишки.

Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, в комбінації з капецитабіном та бевацизумабом чи без нього показаний до застосування в терапії пацієнтів з метастатичною колоректальною карциномою.

4.2. Режим дозування та спосіб застосування

Режим дозування
Виключно для дорослих. Іринотекан, концентрат для приготування розчину для інфузії, слід вводити в периферичну чи центральну вену.

Рекомендовані дози:

У монотерапії (пацієнти, які отримували лікування раніше):

Рекомендовані дози препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, слід вводити дозою 350 мг/м^2, у формі внутрішньовенної інфузії тривалістю 30-90 хвилин кожні три тижні (див. розділи 4.4 та 6.6).

У комбінованій терапії (пацієнти, які не отримували лікування раніше):

Безпеку та ефективність препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, в комбінації з 5-фторурацилом (5ФУ) та фолінієвою кислотою (ФК) оцінювали при застосуванні таким режимом:

- Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, плюс 5ФУ/ФК, кожні два тижні.

Рекомендована доза препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, становить 180 мг/м^2, кожні два тижні, у формі внутрішньовенної інфузії тривалістю 30-90 хвилин, з подальшою інфузією фолінієвої кислоти та 5-фторурацилу.

Інформація щодо режиму дозування та способу одночасного застосування цетуксимабу наведена в Короткій характеристиці цього лікарського препарату.

Зазвичай іринотекан застосовують такою саме дозою, як в останніх циклах попереднього курсу терапії із застосуванням іринотекану. Іринотекае не слід вводити раніше, ніж через одну годину після завершення інфузії цетуксимабу.

Щодо режиму дозування та способу застосування бевацизумабу, див. інструкцію з медичного застосування бевацизумабу.

Інформація щодо режиму дозування та способу застосування в комбінації з капецитабіном див. розділ 5.1, а також відповідні розділи Короткої характеристики лікарського засобу, капецитабіну.

Коригування дози:

Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, слід вводити після зниження інтенсивності усіх небажаних явищ до рівня 0 – 1 за класифікацією NCI-CTC (Загальні критерії токсичності, Національний інститут раку), та після повного зникнення пов'язаної із терапією діареї.

На початку наступної інфузійної терапії дозу препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, та 5ФУ, якщо застосовне, слід знизити відповідно до небажаного явища найвищого ступеня тяжкості, яке виникло при попередній інфузії. Терапію слід відкласти на 1-2 тижні, для одужання від небажаних явищ, пов'язаних із терапією.

У випадку наступних небажаних явищ необхідне зниження дози на 15 – 20% препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, та / або 5ФУ, якщо застосовне:

- гематологічна токсичність (нейтропенія ступеня 4, фебрильна нейтропенія [нейтропенія ступеня 3 – 4 та лихоманка ступеня 2 - 4], тромбоцитопенія та лейкопенія [ступеня 4]);
- негематологічна токсичність (ступеня 3 – 4).

Рекомендації щодо модифікації дози цетуксимабу, при застосуванні в комбінації з іринотеканом, наведені в інструкції з медичного застосування цього лікарського засобу.

Інформація щодо модифікації дози бевацизумабу, при застосуванні в комбінації з препаратом Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії / 5ФУ/ФК, наведена в Короткій характеристиці лікарського засобу.

У комбінації з капецитабіном, у терапії пацієнтів віком понад 65 років, рекомендоване зниження початкової дози капецитабіну до 800 мг/м^2, двічі на добу, як зазначено в Короткій характеристиці лікарського засобу, капецитабіну. Рекомендації щодо модифікації дози при застосуванні в комбінованому режимі наведені в Короткій характеристиці лікарського засобу.

Тривалість терапії:

Терапію із застосуванням препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, слід продовжувати до появи об'єктивних ознак прогресування захворювання чи неприпустимої токсичності.

Пацієнти особливих популяцій:

Пацієнти з порушенням печінкових функцій: при ізольованому застосуванні: рівень білірубіну в крові (до перевищення втричі верхньої межі діапазону норми [ВМН]) у пацієнтів з оцінкою загального фізичного стану ≤ 2 слід визначати до початку терапії із застосуванням препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії. У пацієнтів з гіпербілірубінемією та протромбіновим часом збільшеним на понад 50% виведення іринотекану уповільнюється (див. розділ 5.2), отже, зростає ризик гематологічної токсичності. Пацієнтам цієї популяції необхідний щотижневий моніторинг, розгорнутий аналіз крові.

- Для пацієнтів з вмістом білірубіну, що в 1,5 рази перевищує верхню межу діапазону норми (ВМН), рекомендована доза препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, становить 350 мг/м^2.
- Для пацієнтів з вмістом білірубіну, що в 1,5 – 3 рази перевищує ВМН, рекомендована доза препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, становить 200 мг/м^2.
- У терапії пацієнтів з вмістом білірубіну, що в понад три рази перевищує ВМН, Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, застосовувати не слід (див. розділи 4.3 та 4.4).

Відсутні дані щодо застосування препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, в комбінації з іншими препаратами, в терапії пацієнтів з печінковою недостатністю.

Пацієнти з порушенням ниркових функцій: Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, не рекомендований до застосування в терапії пацієнтів

з нирковою недостатністю, оскільки пацієнтів цієї популяції в дослідження не включали (див. розділи 4.4 та 5.2).

Пацієнти похилого віку:
Специфічні фармакокінетичні дослідження з включенням пацієнтів похилого віку не проводили. Втім дозу для пацієнтів цієї популяції слід обирати з обережністю з урахуванням частішої недостатності біологічних функцій. Ця популяція потребує інтенсивнішого моніторингу (див. розділ 4.4).

Діти та підлітки
Безпеку та ефективність застосування іринотекану в терапії дітей не оцінювали. Відповідні дані відсутні.

Спосіб застосування

Заходи перестороги до початку роботи з препаратом чи його введення

Іринотекан, концентрат для приготування розчину для інфузії, є цитотоксичним препаратом. Інформація щодо розведення, особливих заходів перестороги, утилізації та іншого поводження наведено в розділі 6.6.

4.3. Протипоказання
- Хронічне запальне захворювання кишечника та / або непрохідність кишечника (див. розділ 4.4).
- Реакція підвищеної чутливості до активної (-их) субстанції (-й) або будь-яких допоміжних речовин у складі препарату, вказаних в розділі 6.1
- Період лактації (див. розділ 4.6)
- Вміст білірубіну в понад три рази перевищує верхню межу норми (див. розділ 4.4).
- Тяжка недостатність кісткового мозку.
- Загальний стан здоров'я за класифікацією ВООЗ > 2.
- Одночасне застосування препаратів звіробою (див. розділ 4.5).
- Імунізація живими ослабленими вакцинами (див. розділ 4.5).

Інформація щодо додаткових протипоказань при комбінованому застосуванні з цетуксимабом чи бевацизумабом чи капецитабіном наведена в інструкціях із застосування цих препаратів.

4.4. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні
Застосування препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, повинне бути обмеженим спеціалізованими відділеннями, що мають досвід цитотоксичної хіміотерапії, вводити препарат слід під контролем лікаря з належною кваліфікацією в галузі протипухлинної хіміотерапії.

З урахуванням природи та частоти небажаних явищ Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, слід призначати лише після ретельної оцінки співвідношення користі та потенційних ризиків терапії в таких випадках:

- Пацієнти з факторами ризику, зокрема, із загальним станом здоров'я за класифікацією ВООЗ > 2
- В рідких випадках, коли існує можливість, що пацієнти не дотримуватимуться рекомендацій щодо лікування у зв'язку з небажаними явищами (необхідність негайного початку тривалої терапії проти діареї в комбінації з високим споживанням рідини при розвитку відстроченої діареї). Таким пацієнтам рекомендоване стаціонарне лікування з ретельним моніторингом.

При ізольованому застосуванні препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, його, як правило, застосовують в режимі введення один раз на три тижні. Менше з тим, слід розглядати доцільність введення раз на тиждень (див. розділ 5.1) пацієнтам, яким потрібний ретельніший нагляд чи для яких існує високий ризик розвитку тяжкої нейтропенії.

Відстрочена діарея

Пацієнтів слід інформувати щодо ризику відстроченої діареї, що виникає через понад 24 години після введення препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, та в будь-який час до початку наступного циклу. При ізольованому застосуванні медіана часу до початку рідких випорожнень становила п'ять днів після інфузії препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії. Пацієнтам слід одразу інформувати свого лікаря про це явище, та негайно починати належне лікування.

Ризик діареї є збільшеним для пацієнтів, які раніше отримували радіотерапію в ділянці черевної порожнини / тазу, з гіперлейкозом до початку терапії, із загальним станом здоров'я ≥ 2, та для жінок. При відсутності належного лікування діарея може бути загрозливою для здоров'я, зокрема, пацієнтів із супутньою нейтропенією.

Одразу після початку рідких випорожнень пацієнтові слід починати споживати у великому об'ємі напої з вмістом електролітів, належну терапію проти діареї слід починати негайно. Таку терапію проти діареї призначає лікар відділення, в якому було введено Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії. Після виписки з лікарні пацієнти повинні отримувати необхідні лікарські засоби, аби почати лікування в зв'язку з діареєю одразу після її початку. На додаток, пацієнтам слід інформувати свого лікаря чи відділення, в якому було введено Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, коли / якщо виникає діарея.

Терапія проти діареї, рекомендована наразі, полягає в застосуванні лопераміду високою дозою (по 4 мг при першому прийомі і надалі по 2 мг через кожні 2 години). Терапію слід продовжувати протягом 12 годин після останніх рідких випорожнень, модифікувати терапію не слід. В жодному випадку лоперамід такою дозою не слід застосовувати понад 48 годин поспіль, через ризик паралітичної непрохідності кишечника, або менше ніж протягом 12 годин.

На додаток до терапії проти діареї необхідне призначення антибіотика широкого спектра дії, якщо діарея асоційована із тяжкою нейтропенією (вміст нейтрофілів < 500 клітин / мм^3).

На додаток до антибіотиків рекомендована госпіталізація пацієнтів з діареєю в таких випадках:

- діарея, асоційована з лихоманкою
- тяжка діарея (у зв'язку з якою необхідне внутрішньовенне введення рідини)
- діарея, що зберігається понад 48 годин після початку терапії із застосуванням лопераміду високою дозою.

Лоперамід не слід застосовувати профілактично, навіть пацієнтам, у яких виникала відстрочена діарея при попередніх циклах терапії.

Пацієнтам, у яких виникла тяжка діарея, рекомендоване зниження дози в наступному циклі терапії (див. розділ 4.2).

Гематологічні порушення

У клінічних дослідження нейтропенію класу 3 – 4 за класифікацією NCI CTC спостерігали вірогідно частіше у пацієнтів, яким раніше проводили опромінення зони таза / черевної порожнини, ніж у пацієнтів, яким таке опромінення не проводили. Для пацієнтів з вмістом загального білірубіну до початку лікування 1,0 мг/дл чи вище ймовірність нейтропенії 3 – 4 ступеня після першого циклу є вірогідно вищою, ніж для пацієнтів з вмістом білірубіну, нижчим за 1,0 мг/дл.

Щотижневий моніторинг, розгорнутий аналіз крові рекомендований в період терапії із застосуванням препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії. Пацієнти повинні бути повідомлені щодо ризику нейтропенії та значущості лихоманки. У зв'язку з фебрильною нейтропенією (температура тіла > 38 °C та

вміст нейтрофілів ≤ 1000 клітин/мм^3) необхідне негайне лікування, внутрішньовенне введення антибіотиків широкого спектру дії в умовах стаціонару.

Пацієнтам з тяжкими явищами з боку системи кровотворення рекомендоване зниження дози при наступному введенні препарату (див. розділ 4.2).

Для пацієнтів з тяжкою діареєю збільшений ризик інфекційних захворювань та явищ гематологічної токсичності. Пацієнтам з тяжкою діареєю слід проводити розгорнутий аналіз крові.

Печінкова недостатність

Функціональні проби печінки слід проводити до початку терапії та перед кожним циклом.

Щотижневий моніторинг, розгорнутий аналіз крові, необхідний пацієнтам з вмістом білірубіну, що в 1,5 – 3 рази перевищує ВМН, з урахуванням можливості зниження виведення іринотекану (див. розділ 5.2), та зростання ризику гемотоксичності для цієї популяції. У випадку пацієнтів з вмістом білірубіну, що в > 3 рази перевищує ВМН див. розділ 4.3.

Нудота та блювання

Профілактичне застосування протиблювотних засобів рекомендоване перед кожним введенням препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії. Про нудоту та блювання повідомляють часто. Пацієнтів з блюванням, асоційованим з відстроченою діареєю, слід госпіталізувати якомога скоріше.

Гострий холінергічний синдром

У випадку розвитку гострого холінергічного синдрому (визначений, як діарея, що виникає одразу, супроводжувана різними ознаками та симптомами, такими як потовиділення, спазми в животі, міоз та слиновиділення) необхідне введення атрофіну сульфату (по 0,25 мг підшкірно), за умови відсутності клінічних протипоказань (див. розділ 4.8).

Ці симптоми можуть спостерігатись під час інфузії іринотекану чи скоро після її завершення, вважається, що вони пов'язані з антихолінестеразною активністю початкової сполуки іринотекану, очікується, що вони виникатимуть частіше при введенні іринотекану більшими дозами.

Необхідна обережність у випадку пацієнтів з астмою. Пацієнтам, у яких виникав гострий та тяжкий холінергічний синдром, рекомендоване профілактичне введення атрофіну сульфату перед подальшою інфузією препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії.

Порушення з боку органів дихання

Інтерстиційне захворювання легенів, з інфільтрацією легенів є нечастим явищем в період терапії із застосуванням іринотекану. Інтерстиційне захворювання легенів може бути летальним. Факторами ризику, ймовірно асоційованими з розвитком інтерстиційного захворювання легенів, є застосування пневмотоксичних лікарських засобів, радіаційна терапія та застосування колонієстимулюючих факторів.
У випадку пацієнтів з факторами ризику необхідний ретельний моніторинг для своєчасного виявлення симптомів з боку респіраторної системи до початку та в період проведення терапії із застосуванням іринотекану.

Екстравазація

Хоча іринотекан і не належить до відомих речовин наривної дії, необхідна обережність, аби уникнути екстравазації, необхідний моніторинг ділянки інфузії для виявлення ознак запалення. У випадку екстравазації рекомендоване промивання ділянки введення, також слід покласти лід на цю ділянку.

Пацієнти похилого віку

З урахуванням більшої частоти зниження біологічних функцій, зокрема, печінкових функцій, у пацієнтів похилого віку, обирати дозу препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії для цієї популяції слід з обережністю (див. розділ 4.2).

Хронічне запальне захворювання кишечника та / або непрохідність кишечника
Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, не слід вводити пацієнтові, поки не мине непрохідність кишечника (див. розділ 4.3).

Ниркові функції

Спостерігали випадки підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові та азоту сечовини в крові. Також були випадки гострої ниркової недостатності. Ці явища, як правило, були пов'язані з ускладненнями інфекційних захворювань чи зі зневодненням, викликаним нудотою, блюванням чи діареєю. Також є повідомлення про рідкі випадки порушення ниркових функцій внаслідок синдрому лізису пухлини.

Радіаційна терапія
Для пацієнтів, яким раніше проводили опромінення зони тазу / черевної порожнини, збільшений ризик пригнічення функцій кісткового мозку після введення іринотекану. Лікарям слід діяти з обережністю при лікуванні пацієнтів, які раніше отримували опромінення великих ділянок (наприклад, > 25% кісткового мозку опромінено в період шістьох тижнів до початку терапії із застосуванням іринотекану). Пацієнтам цієї популяції може бути необхідне коригування дози (див. розділ 4.2).

Порушення з боку серця

Спостерігали випадки ішемії міокарда після терапії із застосуванням іринотекану, головним чином, у пацієнтів з наявним захворюванням серця, іншими відомими факторами ризику захворювання серця або після попередньої цитотоксичної хіміотерапії (див. розділ 4.8).

Отже, необхідний ретельний моніторинг пацієнтів з факторами ризику, також слід впровадити усі належні заходи, аби мінімізувати усі фактори ризику, що можуть бути змінені (такі, як куріння, гіпертензія, гіперліпідемія).

Порушення з боку судин
Застосування іринотекану рідко асоціювалось з тромбоемболічними явищами (емболія легеневої артерії, тромбоз вен, артеріальна тромбоемболія), головним чином, у пацієнтів з множинними факторами ризику на додаток до новоутворення.

Інше

Нечасті випадки ниркової недостатності, гіпотензії чи циркуляторної недостатності спостерігали у пацієнтів після епізодів зневоднення, асоційованих з діареєю та / або блюванням, чи сепсисом.

Жінкам, здатним до народження дитини, та чоловікам необхідна ефективна контрацепція в період терапії та протягом одного і трьох місяців після її завершення, відповідно.

При одночасному застосуванні іринотекану із сильнодіючими інгібіторами (наприклад, кетоконазолом) чи активаторами (наприклад, рифампіцином, карбамазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном, апалутамідом) ізоферментів системи CYP3A4 можлива зміна метаболічного перетворення іринотекану, отже, таких комбінацій слід уникати.

Цей лікарський препарат містить менш як 1 ммоль натрію на одну дозу, отже, може бути класифікований як такий, що не містить натрію.

Пацієнтам з рідким спадковим порушенням, нестерпністю фруктози, не слід отримувати цей препарат.

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Одночасне застосування протипоказане (див. розділ 4.3)

Препарати звіробою: зниження вмісту в плазмі крові активного метаболіту іринотекану, SN-38. У фармакокінетичному дослідженні з малою кількістю учасників (n = 5), в якому іринотекан дозою 350 мг/м^2 вводили одночасно з препаратом звіробою (Hypericum perforatum), дозою 900 мг, було виявлено 42 % зменшення вмісту активного метаболіту іринотекану, SN-38, в плазмі крові. Отже, препарати звіробою не слід застосовувати одночасно з іринотеканом.

Живі ослаблені вакцини (наприклад, жовтої лихоманки): ризик системної реакції на вакцинацію з можливим летальним наслідком. Протипоказане одночасне застосування в період терапії із застосуванням іринотекану та протягом шести місяців після завершення хіміотерапії. Використання мертвих та інактивованих вакцин є можливим; втім відповідь на таку вакцинацію може бути слабкою.

Одночасне застосування не рекомендоване (див. розділ 4.4)

При одночасному застосуванні іринотекану та сильнодіючих інгібіторів або активаторів ізоферментів системи цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) можлива зміна метаболічного перетворення іринотекану, отже, таких комбінацій слід уникати (див. розділ 4.4).

Сильнодіючі активатори ізоферменту CYP3A4 та / або UGT1A1 (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, апалутамід):

Ризик зниження експозиції іринотекану, метаболітів SN-38 та SN-38 глюкуроніду та зменшення фармакодинамічного ефекту. В кількох дослідженнях було продемонстровано, що при одночасному застосуванні лікарських препаратів протисудомної дії, які активують ізоферменти CYP3A4, відбувається зниження експозиції іринотекану, метаболітів SN-38 та SN-38 глюкуроніду та зменшення фармакодинамічного ефекту. Вплив таких препаратів протисудомної дії призводить до зниження AUC SN-38 та SN-38G на 50 % та більше. На додаток до активації ізоферментів CYP3A4 підвищення глюкуронізації та виведення з жовчю також може відігравати роль в зниженні експозиції іринотекану та його метаболітів. На додаток, при застосуванні фенітоїну: ризик підсилення судом внаслідок зниження абсорбції фенітоїну в травному тракті під впливом цитотоксичних лікарських засобів.

Сильнодіючі інгібітори (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, посаконазол, інгібітори протеази, кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин):

В дослідженні було продемонстровано, що одночасне введення з кетоконазолом призводило до зниження AUC APC на 87 % та збільшення AUC SN-38 на 109 % в порівнянні із показниками при ізольованому введенні іринотекану.

Інгібітори UGT1A1 (наприклад, атазанавір, кетоконазол, реграфеніб)
Ризик збільшення системної експозиції SN-38, активного метаболіту іринотекану. Лікарям слід брати це до уваги, якщо комбінованого застосування уникнути неможливо.

Інші інгібітори ізоферменту CYP3A4 (наприклад, кризотиніб, ідералісиб)
Ризик збільшення токсичного впливу іринотекану внаслідок зниження метаболічного перетворення іринотекану під впливом кризотинібу чи ідералісибу.

Необхідна обережність

Антагоністи вітаміну К: зростання ризику кровотечі та тромботичних явищ при наявності пухлин. Якщо застосування антагоністу вітаміну К показане, необхідний частіший моніторинг МНВ (міжнародного нормалізованого відношення).

Одночасне застосування, яке слід брати до уваги

Препарати, що пригнічують імунну систему (наприклад, циклоспорин, такролімус): надлишкове пригнічення імунної системи з ризиком лімфопроліферації.

Блокатори нервово-м'язової системи: взаємодія між іринотеканом та блокаторами нервово-м'язової системи не може бути виключена. Оскільки Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, має антихолінестеразну активність, інші препарати з антихолінестеразною активністю можуть збільшувати тривалість блокування нервово-м'язової системи, викликаного суксаметонієм, та нейтралізувати блокування нервово-м'язової системи, викликане лікарськими препаратами, дія яких не зумовлена зміною поляризації.

Інші комбінації

5-фторурацил / фолінієва кислота: при застосуванні 5-фторурацилу / фолінієвої кислоти в комбінованих схемах фармакокінетика іринотекану не змінюється.

Бевацизумаб: результати спеціалізованого дослідження лікарської взаємодії свідчать про відсутність істотного впливу бевацизумабу на фармакокінетику іринотекану та його активного метаболіту SN-38. Тим не менш, це не виключає можливості збільшення токсичного впливу, зумовленого фармакологічними властивостями.

Цетуксимаб: відсутні свідчення того, що цетуксимаб впливає на профіль безпеки іринотекану чи навпаки.

Протипухлинні препарати (включно з флуцитозином, речовиною-попередником 5-фторурацилу)

Небажані явища іринотекану, такі, як пригнічення кісткового мозку, можуть підсилюватись під впливом інших протипухлинних препаратів з подібним профілем небажаних явищ.

4.6. Фертильність, вагітність та лактація

Жінки, здатні до народження дитини / контрацепція для чоловіків та жінок

Жінкам, здатним до народження дитини, та чоловікам необхідна ефективна контрацепція в період терапії та протягом одного та трьох місяців після її завершення, відповідно.

Вагітність:

Відсутня інформація щодо застосування іринотекану в терапії жінок в період вагітності. Було продемонстровано, що іринотекан є ембріотоксичним та тератогенним для тварин. Отже, з урахуванням результатів досліджень на тваринах та механізму дії іринотекану, іринотекан не слід застосовувати в період вагітності, за винятком випадків абсолютної необхідності.

Вагітність:

У щурів ^{14}C-іринотекан був виявлений в грудному молоці. Чи потрапляє іринотекан до грудного молока людини, невідомо. Отже, з урахуванням потенційних небажаних реакцій на лікарський препарат у дітей, що отримують годування груддю, таке годування слід припинити на період терапії із застосуванням іринотекану (див. розділ 4.3).

Фертильність:

Відсутні дані щодо впливу іринотекану на фертильність людини. У тварин засвідчений небажаний вплив іринотекану на фертильність потомства (див. розділ 5.3).

4.7. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами

Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, завдає помірного впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Пацієнтів слід застерігати щодо можливості запаморочення чи порушення зору в період 24 годин після введення препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, а також радити утримуватись від керування

транспортними засобами чи праці з іншими механізмами при наявності таких симптомів.

4.8. Небажані реакції

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дані щодо небажаних реакцій ретельно збирали в дослідженнях, проведених з включенням пацієнтів з колоректальним раком; інформація щодо частоти явищ наведена нижче. Очікується, що небажані реакції при застосуванні за іншими показаннями будуть такими ж, як і при застосуванні за показанням колоректального раку.

Найчастішою (≥ 1/10) дозолімітуючою небажаною реакцією на іринотекан є відкладена діарея (що виникає через понад 24 годин після введення) та порушення крові, включно з нейтропенією, анемією та тромбоцитопенією.

Нейтропенія є дозолімітуючим явищем токсичного впливу. Нейтропенія була зворотною та не кумулятивною; медіана тривалості до досягнення найнижчої інтенсивності становила вісім днів, як при ізольованому застосуванні, так і при комбінованій терапії.

Дуже часто спостерігали тяжкий транзиторний холінергічний синдром. Головні симптоми були визначені, як рання діарея, супроводжувана іншими симптомами, такими, як біль в животі, потовиділення, міоз та збільшення слиновиділення впродовж перших 24 годин після інфузії іринотекану. Ці симптоми зникають після введення атропіну (див. розділ 4.4).

МОНОТЕРАПІЯ ТА ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНИЙ НАГЛЯД

Наступні небажані реакції були класифіковані, як такі, що мають можливий чи ймовірний зв'язок із введенням іринотекану, спостерігалися у 765 пацієнтів, які отримували препарат ізольовано, дозою 350 мг/м^2 в клінічних дослідженнях та протягом післяреєстраційного періоду. В кожній з груп за частотою небажані реакції вказані в порядку зниження серйозності. Частота визначена так: дуже часті (≥ 1/10), часті (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасті (від ≥ 1/1000 до < 1/100), рідкі (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000) та дуже рідкі (< 1/10 000), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Небажані реакції, спостережені при ізольованому застосування іринотекану (по 350 мг/м^2 кожні три тижні)		
Система органів та класів, MedDRA	**Категорія за частотою**	**Термін переважного вжитку**
Інфекції та паразитарні інвазії	Часті	Інфекційні захворювання
	Частота невідома	Псевдомембранний коліт, один зі збудників якого підтверджений результатами бактеріологічного аналізу (*Clostridium difficile*), сепсис, грибкові інфекції [а], вірусні інфекції [б]
Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи	Дуже часті	Нейтропенія, анемія
	Часті	Тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія
	Частота невідома	Периферична тромбоцитопенія з антитілами до тромбоцитів
Порушення з боку імунної системи	Частота невідома	Реакції підвищеної чутливості, анафілактичні реакції
Порушення з боку обміну речовин та розлади харчування	Дуже часті	Зниження апетиту
	Частота невідома	Зневоднення (внаслідок діареї та блювання), гіповолемія, гіпомагніємія, синдром лізису пухлин, гіпокаліємія, гіпонатріємія
Порушення з боку психічної системи	Частота невідома	Сплутаний стан свідомості
Порушення з боку нервової	Дуже часті	Холінергічний синдром

системи	Частота невідома	Тимчасові порушення мовлення, в деяких випадках явище пояснювалось холінергічним синдромом, що виникав невдовзі після інфузії іринотекану, парестезія, головний біль, непритомність
Порушення з боку серцевої системи	Частота невідома	Гіпертензія (під час або після інфузії), недостатність кровообігу*, серцево-судинні порушення (стенокардія, зупинка серця, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, брадикардія
Порушення з боку судинної системи	Частота невідома	Гіпотензія, приливи, тромбоемболічні явища (артеріальний тромбоз, інфаркт головного мозку, інсульт, тромбофлебіт глибоких вен, емболія судин нижніх кінцівок, емболія легеневої артерії, тромбофлебіт, тромбоз, раптова смерть), порушення з боку периферичних судин
Порушення з боку респіраторної системи, органів грудного відділу та середостіння	Частота невідома	Інтерстиціальне захворювання легенів з такими проявами, як інфільтрат в легенях, задишка, гикавка
Порушення з боку шлунково-кишкової системи	Дуже часті	Діарея, блювання, нудота, біль в животі
	Часті	Закреп
	Частота невідома	Обструкція кишечника, непрохідність кишечника, мегаколон, шлунково-кишкова кровотеча, коліт, включно із запаленням сліпої кишки, ішемічний та виразковий коліт, шлунково-кишкова кровотеча, симптоматичне чи безсимптомне збільшення вмісту ферментів підшлункової залози, перфорація кишечника, кандидамікоз ШКТ
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Часті	Збільшення креатиніну в крові, збільшення вмісту трансаміназ (АСТ та АЛТ), збільшення вмісту білірубіну, збільшення вмісту в крові лужної фосфатази
	Частота невідома	Збільшення вмісту ГТФ, стеатоз печінки, стеатогепатит, збільшення вмісту амілази, збільшення вмісту ліпази
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часті	Алопеція (зворотна)
	Частота невідома	Шкірні реакції, шкірні висипки
Порушення з боку скелетних м'язів та сполучних тканин	Частота невідома	М'язові скорочення чи спазми
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Частота невідома	Ураження нирок та гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, інфекції сечовивідних шляхів
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Частота невідома	Біль молочних залоз
Системні порушення та реакції	Дуже часті	Запалення слизових оболонок, гарячка,

на ділянці введення		астенія
	Частота невідома	Реакції на ділянці інфузії, біль, аномальна хода, екстравазація

[а] наприклад, пневмонія, викликана Pneumocystis jirovecii (пневмоцистна пневмонія), бронхолегеневий аспергильоз, системний кандидоз.

[б] наприклад, герпес зостер, грип, повторна активація гепатиту В, цитомегаловірусний коліт.

* Нечасті випадки ниркової недостатності, гіпотензії чи циркуляторної недостатності спостерігали у пацієнтів після епізоду зневоднення, асоційованого з діареєю та / або блюванням чи сепсисом.

Опис окремих небажаних реакцій (монотерапія)

Тяжку діарею спостерігали у 20% пацієнтів, які дотримувались рекомендацій щодо лікування діареї. З циклів, дані щодо яких надавались аналізу, в 14% виникала тяжка діарея. Медіана часу до перших рідких випорожнень становила п'ять днів після інфузії іринотекану.

Нудоту та блювання спостерігали приблизно у 10% пацієнтів, що отримували протиблювотні препарати.

Закреп спостерігали у менш ніж 10% пацієнтів.

Нейтропенію спостерігали у 78,7% пацієнтів, тяжкий перебіг (вміст нейтрофілів < 500 клітин/мм^3) спостерігався у 22,6% пацієнтів. З циклів, дані щодо яких надавались аналізу, у 18% вміст нейтрофілів був нижчим за 1000 клітин/мм^3, включно із 7,6% з вмістом нейтрофілів < 500 клітин/мм^3. Повна нормалізація, як правило, досягалось до дня 22.

Фебрильну нейтропенію спостерігали у 6,2% пацієнтів, в 1,7% циклів.

Інфекції були виявлені приблизно у 10,3% пацієнтів (2,5% циклів), асоційовані з тяжкою нейтропенією – приблизно у 5,3% пацієнтів (1,1% циклів), стали причиною смерті двох пацієнтів.

Анемію спостерігали приблизно у 58,7% пацієнтів (у 8% вміст гемоглобіну < 8 г/дл, у 0,9% вміст гемоглобіну < 6,5 г/дл).

Тромбоцитопенію (< 100 000 клітин/мм^3) спостерігали у 7,4% пацієнтів та в 1,8% циклів, у 0,9% пацієнтів та в 0,2% циклів вміст тромбоцитів становив ≤ 50 000 клітин/мм^3. Майже у всіх пацієнтів нормалізація відбулась до 22 дня.

Гострий холінергічний синдром

Тяжкий транзиторний холінергічний синдром спостерігали у 9% пацієнтів, які отримували монотерапію.

Астенія була тяжкою у менш як 10% пацієнтів, які отримували монотерапію. Чіткий причинно-наслідковий зв'язок з іринотеканом підтверджений не був. Гарячка у відсутності інфекції та без тяжкої нейтропенії спостерігалась у 12% пацієнтів, які отримували монотерапію.

Результати лабораторних аналізів

Транзиторне збільшення вмісту в сироватці крові трансаміназ, лужної фосфатази чи білірубіну низького-середнього ступеня тяжкості спостерігали у 9,2%, 8,1% та 1,8% пацієнтів, відповідно, у відсутності прогресування метастазів в печінці.

Транзиторне збільшення вмісту в сироватці крові креатиніну низького-середнього ступеня тяжкості спостерігали у 7,3% пацієнтів.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ

Інформація щодо небажаних реакцій, наведена в цьому розділі, стосується іринотекану. Відсутні свідчення впливу цетуксимабу на профіль безпеки іринотекану чи навпаки. При застосуванні в комбінації з цетуксимабом додатковими спостереженими небажаними реакціями були реакції, очікувані при застосуванні цетуксимабу (такі, як акнеморфний дерматит, 88%). Інформація щодо небажаних реакцій на іринотекан, застосовуваний в комбінації з цетуксимабом наведена також у відповідній Короткій характеристиці цього лікарського засобу.

Небажаними реакціями, спостереженими у пацієнтів, що отримували капецитабін в комбінації з іринотеканом, на додаток до таких при ізольованому застосуванні капецитабіну, чи частота яких збільшилась в порівнянні із такою при ізольованому застосуванні капецитабіну, є такими: *дуже часті, небажані реакції усіх ступенів тяжкості: тромбоз / емболія; часті,*

небажані реакції усіх ступенів тяжкості: реакції підвищеної чутливості, ішемія міокарду / інфаркт; *часті, небажані реакції 3 та 4 ступеня тяжкості:* фебрильна нейтропенія. Повна інформація щодо небажаних реакцій на капецитабін наведена в Короткій характеристиці цього лікарського засобу.

Небажаними реакціями 3 та 4 ступеня тяжкості, спостереженими у пацієнтів, які отримували капецитабін в комбінації з іринотеканом та бевацизумабом, на додаток до таких при ізольованому застосуванні капецитабіну, чи частота яких збільшилась в порівнянні із такою при ізольованому застосуванні капецитабіну, є такими: *часті, небажані реакції 3 та 4 ступеня тяжкості:* нейтропенія, тромбоз / емболія, гіпертензія та ішемія серця / інфаркт. Повна інформація щодо небажаних реакцій на капецитабін та бевацизумаб наведена в Коротких характеристиках лікарських засобів, капецитабіну та бевацизумабу.

Гіпертензія 3 ступеня тяжкості була головним істотним ризиком при доданні бевацизумабу до болюсної ін'єкції іринотекану / 5-ФУ / ФК.
На додаток, було відмічене незначне збільшення частоти таких небажаних реакцій 3/4 ступеня тяжкості на хіміотерапію, як діарея та лейкопенія при отриманні пацієнтами такого режиму, в порівнянні із пацієнтами, яким здійснювали болюсної ін'єкції іринотекану / 5-ФУ / ФК ізольовано. Інша інформація щодо небажаних реакцій при застосуванні в комбінації з бевацизумабом наведена в Короткій характеристиці лікарського засобу, бевацизумабу.

Досліджували також і результати застосування іринотекану в комбінації з 5-ФУ та ФК в зв'язку з метастатичним колоректальним раком. Дані з безпеки щодо небажаних реакцій, спостережені в клінічних дослідженнях, свідчать про те, що дуже частими явищами 3 чи 4 ступеня тяжкості за класифікацією NCI, з можливим чи ймовірним зв'язком з терапією, були порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи, порушення з боку шлунково-кишкової системи та порушення з боку шкіри та підшкірних тканин (класифікація за системою органів та класів MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності]).

Наступні небажані реакції були класифіковані як такі, що мають можливий чи ймовірний зв'язок із введенням іринотекану, їх спостерігали у 145 пацієнтів, які отримували комбінацію іринотекану та 5ФУ/ФК кожні два тижні рекомендованою дозою, по 180 мг/м^2.

Небажані реакції, спостережені при застосування іринотекану в комбінованій терапії (по 180 мг/м^2 кожні два тижні)		
Система органів та класів, MedDRA	**Категорія за частотою**	**Термін переважного вжитку**
Інфекції та паразитарні інвазії	Часті	Інфекційні захворювання
Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи	Дуже часті	Тромбоцитопенія нейтропенія, анемія
	Часті	Фебрильна нейтропенія
Порушення з боку обміну речовин та розлади харчування	Дуже часті	Зниження апетиту
Порушення з боку нервової системи	Дуже часті	Холінергічний синдром
Порушення з боку шлунково-кишкової системи	Дуже часті	Діарея, блювання, нудота
	Часті	Біль в животі, закреп
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Дуже часті	Збільшення вмісту трансаміназ (АСТ та АЛТ), збільшення вмісту білірубіну, збільшення вмісту в крові лужної фосфатази
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часті	Алопеція (зворотна)
Системні порушення та реакції на ділянці введення	Дуже часті	Запалення слизових оболонок, астенія
	Часті	Гарячка

Опис окремих небажаних реакцій (комбінована терапія)

Тяжку діарею спостерігали у 13,1% пацієнтів, які дотримувались рекомендацій щодо лікування діареї. З циклів, дані щодо яких надавались аналізу, в 3,9% виникала тяжка діарея.
Частота тяжкої **нудоти та блювання** була нижчою (у 2,1% та 2,8% пацієнтів, відповідно).
Закреп, пов'язаний з іринотеканом та лоперамідом, спостерігали у 3,4% пацієнтів.
Нейтропенію спостерігали у 82,5% пацієнтів, тяжкий перебіг (вміст нейтрофілів < 500 клітин/мм^3) спостерігався у 9,8% пацієнтів. З циклів, дані щодо яких надавались аналізу, у 67,3% вміст нейтрофілів був нижчим за 1000 клітин/мм^3, включно з 2,7% з вмістом нейтрофілів < 500 клітин/мм^3. Повна нормалізація, як правило, досягалась за 7 – 8 днів.
Фебрильну нейтропенію спостерігали у 3,4% пацієнтів, в 0,9% циклів.
Інфекції були виявлені приблизно у 2% пацієнтів (0,5% циклів), асоційовані з тяжкою нейтропенією – приблизно у 2,1% пацієнтів (0,5% циклів), стали причиною смерті одного пацієнта.
Анемію спостерігали у 97,2% пацієнтів (у 2,1% вміст гемоглобіну < 8 г/дл).
Тромбоцитопенію (< 100 000 клітин/мм^3) спостерігали у 32,6% пацієнтів та в 21,8% циклів. Випадки тяжкої тромбоцитопенії (< 50 000 клітин/мм^3) були відсутні.
Гострий холінергічний синдром
Тяжкий транзиторний холінергічний синдром спостерігали у 1,4% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію.
Астенія була тяжкою у 6,2% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію. Чіткий причинно-наслідковий зв'язок з іринотеканом підтверджений не був.
Гарячка у відсутності інфекції та без супутньої тяжкої нейтропенії спостерігалась у 6,2% пацієнтів, які отримували комбіновану терапію.
Результати лабораторних аналізів
Транзиторне збільшення (ступеня 1 та 2) вмісту в сироватці крові SGOT, SGPT, лужної фосфатази чи білірубіну спостерігали у 15%, 11%, 11% та 10% пацієнтів, відповідно, у відсутності прогресування метастазів в печінці. Транзиторне збільшення ступеня 3 спостерігали у 0%, 0%, 0% та 1% пацієнтів, відповідно. Явища 4 ступеня тяжкості були відсутні.
Про випадки збільшення вмісту амілази та / або ліпази повідомляли дуже рідко.
Повідомляли також про рідкі випадки гіпокаліємії та гіпонатріємії, найчастіше пов'язані з діареєю та блюванням.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції
Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського препарату є дуже важливим. Такі повідомлення забезпечують можливість подальшого моніторингу співвідношення користі / ризику застосування лікарського препарату. Спеціалістам в галузі охорони здоров'я слід надсилати повідомлення про підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень, інтернет сайт Yellow Card Scheme: www.mhra.gov.uk/yellowcard або слід шукати адресу MHRA Yellow Card через Google Play або Apple App Store.

4.9. Передозування

Симптоми
Були отримані повідомлення про випадки передозування при введенні дозами, що приблизно вдвічі перевищували рекомендовану терапевтичну дозу, що можуть бути летальними. Найбільш значущими небажаними реакціями були тяжка нейтропенія та тяжка діарея.

Лікування
Відомий антидот до препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, відсутній. Необхідна максимальна підтримувальна терапія для запобігання зневодненню внаслідок діареї та лікування в зв'язку з можливими інфекційними ускладненнями.

5 ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: інші протипухлинні препарати. Код АТС: L01XX19

Механізм дії

Експериментальні дані

Іринотекан є напівсинтетичним похідним камптотецину. Він є протипухлинним препаратом, що діє, як специфічний інгібітор ДНК-топоізомерази I. Під впливом карбоксилестерази відбувається метаболічне перетворення препарату в більшості тканин до метаболіту SN-38, який є більш активним за іринотекан в очищеній топоізомеразі I та більш цитотоксичним порівняно з іринотеканом у відношенні до кількох ліній пухлинних клітин людини та мишей. Пригнічення ДНК-топоізомерази I під дією іринотекану чи SN-38 призводить до пошкодження одноланцюгової ДНК, що блокує реплікаційну вилку ДНК та призводить до цитотоксичної дії. Було встановлено, що така цитотоксична активність залежна від часу та є специфічною до S-фази клітинного циклу.

Встановлено, що *in vitro* іринотекан та SN-38, переважно, залишаються не впізнаваними Р-глікопротеїном мультирезистентним білком, та завдають цитотоксичного впливу на клітинні лінії, резистентні до доксорубіцину та вінбластину.

На додаток, іринотекан *in vivo* має широку протипухлинну активність в моделях пухлин у мишей (аденокарцинома протоку підшлункової залози P03, аденокарцинома молочної залози MA16/C, аденокарциноми товстої кишки C38 та C51) та ксенотрансплантатів пухлин людини (аденокарцинома товстої кишки Co-4, аденокарцинома молочної залози Mx-1, аденокарциноми шлунка ST-15 та ST-16). Іринотекан також є ефективним проти пухлин, які експресують мультирезистентний білок Р-глікопротеїн (резистентний до вінкристину та доксорубіцин при лейкемії Р 388).

Окрім протипухлинної активності іринотекану найбільш значущим фармакологічним ефектом іринотекану є пригнічення активності ацетилхолінестерази.

Клінічні дані

<u>В комбінованій терапії в зв'язку з метастатичною колоректальною карциномою</u>

В комбінованій терапії з фолі новою кислотою та 5-фторурацилом

Було проведено дослідження III фази з включенням 385 пацієнтів, які не отримували раніше терапію в зв'язку з колоректальним раком, яким препарат вводили кожні два тижні (див. розділ 4.2) чи один раз на тиждень. При введенні кожні два тижні, в день 1, після введення іринотекану дозою 180 мг/м^2, здійснювали інфузію фолінієвої кислоти (200 мг/м^2, в формі двогодинної інфузії) та 5-фторурацилу (400 мг/м^2, в формі внутрішньовенної болюсної ін'єкції з подальшою 22-годинною внутрішньовенною інфузією). В день 2 фолінієву кислоту та 5-фторурацил вводили такою ж дозою та в такому ж режимі. При введенні один раз на тиждень після введення іринотекану дозою 80 мг/м^2, здійснювали інфузію фолінієвої кислоти (500 мг/м^2, в формі двогодинної інфузії) та 5-фторурацилу (2300 мг/м^2, в формі 24-годинної внутрішньовенної інфузії) протягом шістьох тижнів.

В дослідженні результатів комбінованої терапії двома режимами, описаними вище, ефективність іринотекану оцінювали при введенні 198 пацієнтам:

	Режими комбінованої терапії (n = 198)		Щотижневе введення (n = 50)		Введення кожні два тижні (n = 148)	
	Іринотекан + 5ФУ/ФК	5ФУ/ФК	Іринотекан + 5ФУ/ФК	5ФУ/ФК	Іринотекан + 5ФУ/ФК	5ФУ/ФК
Частота відповіді	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-рівень	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Медіана тривалості періоду до прогресування (місяців)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7

p-рівень	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Медіана тривалості відповіді (місяців)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-рівень	NS		p = 0,043		NS	
Медіана тривалості відповіді та стабілізації (місяців)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-рівень	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Медіана тривалості періоду до втрати ефективності терапії (місяців)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-рівень	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Медіана виживаності (місяців)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-рівень	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5ФУ: 5-фторурацил
ФК: фолінієва кислота
NS: не вірогідний
*: відповідно до протоколу популяційного аналізу

При введенні раз на тиждень частота тяжкої діареї становила 44,4% у пацієнтів, які отримували іринотекан в комбінації з 5ФУ/ФК та 25,6% пацієнтів, які отримували 5ФУ/ФК ізольовано. Частота тяжкої нейтропенії (вміст нейтрофілів < 500 клітин/мм^3) становила 5,8% у пацієнтів, які отримували іринотекан в комбінації з 5ФУ/ФК та 2,4% пацієнтів, які отримували 5ФУ/ФК ізольовано.

На додаток, медіана періоду до істотного погіршення функціонального статусу була вірогідно більшою в групі комбінованого застосування іринотекану, ніж в групі ізольованого введення 5ФУ/ФК (p = 0,046).

Якість життя в цьому дослідженні III фази оцінювали за відповідями на запитання анкети EORTC QLQ-C30 (анкета для оцінки якості життя з 30 запитань Європейської організації досліджень лікування раку). Істотне погіршення функціонального статусу пацієнтів з груп застосування іринотекану стабільно відбувалось пізніше. Оцінка стану здоров'я / якості життя була трохи кращою при комбінованому застосуванні іринотекану, хоча різниця й не досягала рівня вірогідності, що свідчить про те, що ефективність комбінованого застосування іринотекану досягається без погіршення якості життя.

В комбінованій терапії з бевацизумабом:

В рандомізованому, подвійному сліпому клінічному дослідженні III фази з активним препаратом контролю оцінювали результати застосування бевацизумабу в комбінації з іринотеканом/5ФУ/ФК, в якості терапії першої лінії в зв'язку з метастатичною карциномою товстої та прямої кишки (дослідження AVF2107g). Додання бевацизумабу до комбінації іринотекану/5ФУ/ФК забезпечило статистично вірогідне збільшення загальної виживаності. Клінічна користь, за показником загальної виживаності, була наявна для усіх заздалегідь визначених підгруп пацієнтів, в тому числі визначених за віком, статтю, функціональним статусом, локалізацією первинної пухлини, кількістю уражених органів та тривалістю метастатичного захворювання. Див. також Коротку характеристику лікарського засобу, бевацизумабу. Результати оцінки ефективності, встановлені в дослідженні AVF2107g підсумовані в таблиці нижче.

	AVF2107g	
	Група 1 Іринотекан / **5ФУ/ФК плацебо**	**Група 2** Іринотекан / **5ФУ/ФК бевацизумаб**[а]
Кількість пацієнтів	411	402
Загальна виживаність		
Медіана тривалості (місяців)	15,6	20,3
95% довірчий інтервал	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Коефіцієнт ризику [б]		0,660
p-рівень		0,00004
Виживаність без прогресування захворювання		
Медіана тривалості (місяців)	6,2	10,6
Коефіцієнт ризику [б]		0,54
p-рівень		< 0,0001
Загальна частота відповіді		
Частота (%)	34,8	44,8
95% ДІ	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-рівень		0,0036
Тривалість збереження відповіді		
Медіана тривалість (місяців)	7,1	10,4
25 – 75 процентіль (місяців)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

[а] по 5 мг/кг кожні два тижні.
[б] в порівнянні з контрольною групою

В комбінованій терапії з цетуксимабом

EMR 62 202-013: в цьому рандомізованому дослідженні, проведеному з включенням пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які не отримували раніше лікування в зв'язку з метастатичним захворюванням, порівнювали комбінацію цетуксимабу та іринотекану плюс інфузії 5-фторурацилу / фолінієвої кислоти (50ФУ/ФК) (599) і такої ж хіміотерапії ізольовано (599 пацієнтів). Кількість пацієнтів з пухлинами з геном білку-протоонкогену KRAS дикого типу в популяції, що надавалась оцінці за мутаційним статусом гена KRAS, становила 64%.

Показники ефективності, отримані в цьому дослідженні, підсумовані в таблиці нижче:

	Популяція загалом		**Пацієнти з KRAS дикого типу**	
Змінна / статистична оцінка	**Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N = 599)**	**FOLFIRI (N = 599)**	**Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N = 172)**	**FOLFIRI (N = 176)**

ORR				
% (95% ДІ)	46,9 (42,9 – 51,0)	38,7 (34,8 – 42,8)	59,3 (51,6 – 66,7)	43,2 (35,8 – 50,9)
p-рівень	0,0038		0,0025	
PFS				
Коефіцієнт ризику (95% ДІ)	0,85 (0,726 – 0,998)		0,68 (0,501 – 0,934)	
p-рівень	0,0479		0,0167	

ДІ – довірчий інтервал, FOLFIRI – іринотекан плюс інфузії 5-ФУ/ФК, ORR = відповідь на терапію за результатами об'єктивної оцінки (кількість пацієнтів з повною чи частковою відповіддю), PFS – виживаність без прогресування захворювання

В комбінації з капецитабіном

Дані рандомізованого, контрольованого дослідження III фази (CAIRO) підтверджують доцільність застосування капецитабіну стартовою дозою 1000 мг/м^2 протягом двох тижнів кожні три тижні в комбінації з іринотеканом, в якості першої лінії терапії для пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. Було рандомізовано 820 пацієнтів для отримання препаратів або послідовно (n = 410), або в комбінації (n = 410). Послідовна терапія полягала у введенні, в якості препарату першої лінії, капецитабіну (дозою 1250 мг/м^2 двічі на день протягом 14 днів), в якості препарату другої лінії – іринотекан (по 350 мг/м^2 в день 1), та в якості препарату третьої лінії – капецитабін (по 1000 мг/м^2 двічі на день протягом 14 днів) чи оксаліплатин (по 130 мг/м^2 в день 1). Комбінована терапія полягала в застосуванні, в якості препарату першої лінії, капецитабіну (дозою 1000 мг/м^2 двічі на день протягом 14 днів), в комбінації з іринотеканом (по 250 мг/м^2 в день 1) (XELIRI), та в якості препарату другої лінії – капецитабін (по 1000 мг/м^2 двічі на день протягом 14 днів) плюс оксаліплатин (по 130 мг/м^2 в день 1). Усі цикли терапії були розподілені тритижневими інтервалами. При проведенні терапії першої лінії медіана виживаності без прогресування захворювання пацієнтів, що потребували лікування, становила 5,8 місяців (95% ДІ: 5,1 – 6,2 місяців) при ізольованому застосуванні капецитабіну та 7,8 місяців (95% ДІ: 7,0 – 8,3 місяців) при отримання XELIRI (p = 0,0002).

Результати проміжного аналізу даних багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого дослідження фази II (AIO KRK 0604) підтверджують доцільність застосування капецитабіну стартовою дозою 800 мг/м^2 протягом двох тижнів кожні три тижні в комбінації з іринотеканом та бевацизумабом, в якості першої лінії терапії, для пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. Було рандомізовано 115 для отримання капецитабіну в комбінації з іринотеканом (XELIRI) та бевацизумабом: капецитабін (по 800 мг/м^2, двічі на день протягом двох тижнів з подальшим 7-денним періодом відпочинку), іринотекану (по 200 мг/м^2, у формі 30-хвилинної інфузії в день 1 кожні три тижні) та бевацизумабу (по 7,5 мг/кг, у формі 30 – 90-хвилинної інфузії в день 1 кожні три тижні); в цілому, було рандомізовано 118 пацієнтів для отримання капецитабіну в комбінації з оксаліплатином плюс бевацизумаб: капецитабін (по 1000 мг/м^2, двічі на день протягом двох тижнів з подальшим 7-денним періодом відпочинку), оксаліплатин (по 130 мг/м^2, у формі 2-годинної інфузії в день 1 кожні три тижні) та бевацизумабу (по 7,5 мг/кг, у формі 30 – 90-хвилинної інфузії в день 1 кожні три тижні). Виживаність без прогресування захворювання пацієнтів, що потребували лікування, через шість місяців становила 80% (XELIRI плюс бевацизумаб) в порівнянні з 74% (XELOX плюс бевацизумаб). Загальна частота відповіді (повна відповідь плюс часткова відповідь) становили 45% (XELOX плюс бевацизумаб) в порівнянні з 47% (XELIRI плюс бевацизумаб).

<u>В монотерапії, в якості препарату другої лінії терапії в зв'язку з метастатичною колоректальною карциномою:</u>

Були проведені клінічні дослідження фази II / III з включенням понад 980 пацієнтів, які отримували препарат кожні три тижні в зв'язку з метастатичною колоректальною карциномою, для яких попередня терапія із застосуванням 5-ФУ була неефективною.

Ефективність іринотекану оцінювали при введенні 765 пацієнтам з підтвердженим прогресуванням захворювання при отриманні 5-ФУ на етапі включення в дослідження.

	Фаза III					
	Іринотекан в порівнянні з підтримувальною терапією			Іринотекан в порівнянні з 5ФУ		
	Іринотекан n = 183	Підтримувальна терапія n = 90	p-рівень	Іринотекан n = 127	5ФУ n = 129	p-рівень
Виживаність без прогресування захворювання через 6 місяців (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p = 0,03
Виживаність через 12 місяців (%)	36,2*	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p = 0,0351
Медіана виживаності (місяців)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

NA – незастосовне
* Статистично вірогідна різниця

В дослідженнях II фази, проведених з включенням 455 пацієнтів, які отримували препарат кожні три тижні, виживаність без прогресування захворювання через 6 місяців становила 30%, а медіана виживаності – 9 місяців. Медіана часу до прогресування захворювання становила 18 місяців.

На додаток були проведені дослідження без порівняння, II фази з включенням 304 пацієнтів, які отримували препарат щотижня, дозою 125 мг/м^2, в формі внутрішньовенної інфузії тривалістю 90 хвилин, чотири тижні поспіль з подальшим двотижневим періодом відпочинку. В цих дослідженнях медіана періоду до прогресування захворювання становила 17 тижнів, а медіана виживаності – 10 місяців. Подібний профіль безпеки був отриманий і при щотижневому введенні 193 пацієнтам стартовою дозою 125 мг/м^2, в порівнянні з введенням кожні три тижні. Медіана періоду до перших рідких випорожнень становила 11 днів.

<u>В комбінації з цетуксимабом після невдачі цитотоксичної терапії із застосуванням іринотекану:</u>

Ефективність комбінації цетуксимабу та іринотекану оцінювали в двох клінічних дослідженнях. В цілому, 356 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, пухлинами, що експресують РЕФР, для яких була неефективною попередня цитотоксична терапія із застосуванням іринотекану, з мінімальною оцінкою 60 загального стану за шкалою Карновського, втім оцінка загального стану за шкалою Карновського становила ≥ 80, отримували комбіновану терапію.

EMR 62 202-007: в цьому рандомізованому дослідженні порівнювали результати комбінації цетуксимабу та іринотекану (218 пацієнтів) та ізольованого застосування цетуксимабу (111 пацієнтів).

IMCL CP02-9923: в цьому відкритому дослідженні в одній групі оцінювали результати комбінованої терапії, проведеної 138 пацієнтам.

Показники ефективності підсумовані нижче:

Дослідження	N	ORR		DCR		PFS (місяців)		OS (місяців)	
		n (%)	95% ДІ	n (%)	95% ДІ	Медіана	95% ДІ	Медіана	95% ДІ

Цетуксимаб + іринотекан									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5 – 29,1	121 (55,5)	48,6 – 62,2	4,1	2,8 – 4,3	8,6	7,6 – 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7 – 22,3	84 (60,9)	52,2 – 69,1	2,9	2,6 – 4,1	8,4	7,2 – 10,3
Цетуксимаб									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7 – 18,1	36 (32,4)	23,9 – 42,0	1,5	1,4 – 2,0	6,9	5,6 – 9,1

ДІ – довірчий інтервал; DCR – частота випадків контролю захворювання (кількість пацієнтів з повною відповіддю, частковою відповіддю чи стабільним захворюванням протягом щонайменше 6 тижнів); ORR – частота відповіді за об'єктивної оцінкою (кількість пацієнтів з повною відповіддю чи частковою відповіддю), OS – загальний період виживаності; PFS – виживаність без прогресування захворювання.

Ефективність комбінації цетуксимабу та іринотекану перевищувала ефективність ізольованого застосування цетуксимабу за показниками частоти відповіді за об'єктивною оцінкою (ORR), контролю захворювання (DCR) та виживаності без прогресування захворювання (PFS). В рандомізованому дослідженні вплив на загальну виживаність продемонстрований не був (коефіцієнт ризику 0,91, p = 0,48).

Пацієнти зі зниженою активністю UGT1A1

Уридин дифосфат-глюкуронілтрансфераза 1A1 (УДФ-ГТ1А1) бере участь в метаболічній деактивації SN-38, активного метаболіту іринотекану, з перетворенням його на SN-38 глюкуронід (SN-38Г), що не має активності. Ген УДФ-ГТ1А1 характеризується високим поліморфізмом, що зумовлює різницю метаболічної здатності у різних людей. Одна із специфічних варіацій гена УДФ-ГТ1А1 полягає в поліморфізмі в регіоні промотору, відомого, як УДФ-ГТ1А1 * 28 варіант. Цей варіант, а також інші вроджені дефіцити експресії УДФ-ГТ1А1 (такі, як синдром Криглера – Найяра та синдром Жильбера), асоційовані зі зниженою активністю цього ферменту. Результати мета-аналізу свідчать про те, що для пацієнтів з синдромом Кріглера-Найяра (тип 1 та 2) або гомозиготні за алелем УДФ-ГТ1А1 * 28 (синдром Жильбера) збільшений ризик гематологічної токсичності (ступеня 3 та 4) після введення іринотекану середньою чи високою дозою (>150 мг/м^2). Зв'язок між генотипом УДФ-ГТ1А1 та викликаної іринотеканом діареї не встановлений.

Пацієнтам з гомозиготним алелем УДФ-ГТ1А1 * 28 іринотекан слід вводити звичайною стартовою дозою. Тим не менш, необхідний моніторинг таких пацієнтів для виявлення гематологічної токсичності. Доцільність зниження стартової дози іринотекану слід розглядати у випадку пацієнтів, у яких при попередніх курсах терапії вже виникала гематологічна токсичність. Точне зменшення стартової дози для пацієнтів цієї популяції не встановлений, наступні модифікації дози повинні ґрунтуватись на стерпності препарату пацієнтом (див. розділі 4.2 та 4.4).
Наявні наразі дані щодо клінічної доцільності генотипування пацієнтів за алелями УДФ-ГТ1А1 є недостатніми.

5.2. Фармакокінетичні властивості

Абсорбція
На етапі завершення інфузії рекомендованою дозою 350 мг/м^2 середня максимальна концентрація в плазмі крові іринотекану та SN-38 становили 7,7 мкг/мл та 56 нг/мл, відповідно, а середні значення площі під кривою (AUC) становили 34 мкг*год./мл та 351 мкг*год./мл, відповідно. Як правило, спостерігають істотну між індивідуальну варіабельність

фармакокінетичних параметрів метаболіту SN-38.

Розподіл

В дослідженні I фази 60 пацієнтам препарат вводили в формі 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій дозою 100 – 750 мг/м^2 кожні три тижні, об'єм розподілу в стані динамічної рівноваги (Vss) становив 157 л/м^2.
Зв'язування з білками плазми крові іринотекану та метаболіту SN-38 in vitro становило приблизно 65% та 95%, відповідно.

Біологічна трансформація
Дослідження балансу маси та метаболічного перетворення лікарської речовини, міченої радіоізотопом 14 C, показали, що понад 50% дози іринотекану, введеної внутрішньовенно, виводиться в формі незміненої речовини, 33% - у випорожненнях, переважно, з жовчю, та 22% з сечею.

Два шляхи забезпечують метаболічне перетворення принаймні 12% введеної дози:

- Гідроліз за участі карбоксилестерази, з утворенням активного метаболіту SN-38, виведення метаболіту SN-38 забезпечене, головним чином, глюкуронізацією і надалі виведенням з жовчю та нирками (менш як 0,5% від введеної дози іринотекану). Надалі глюкуроніт SN-38 зазнає гідролізу в кишечнику.
- Окислення, залежне від ізоферментів 3A системи цитохрому P450, яке призводить до відкриття зовнішнього кільця піперидину с утворенням APC (похідної амінопентанової кислоти) та NPC (первинної амінної похідної) (див. розділ 4.5).

Незмінений іринотекан є головною сполукою в плазмі крові, наступними є APC, SN-38 глюкуронід та SN-38. Значущу цитотоксичну активність має лише метаболіт SN-38.

Виведення
В дослідженні I фази 60 пацієнтам препарат вводили в формі 30-хвилинних внутрішньовенних інфузій дозою 100 – 750 мг/м^2 кожні три тижні, було встановлено, що іринотекан характеризується дво- чи трифазним профілем виведення. Середнє значення виведення з плазми крові становило 15 л/год./м^2. Середня тривалість напіввиведення з плазми крові в першій фазі трифазної моделі становила 12 хвилин, другої фази – 2,5 години, та термінальної фази напіввиведення – 14,2 години. Метаболіт SN-38 характеризувався двофазним профілем виведення, середня тривалість термінального напіввиведення становила 13,8 годин. Виведення іринотекану знижується приблизно на 40% у пацієнтів з білірубінемією, з вмістом білірубіну, що від 1,5 до 3 разів перевищує ВМН (верхня межа норми). При введенні іринотекану цим пацієнтам дозою 200 мг/м^2 показники експозиції іринотекану в плазмі крові були порівняними з такими при введенні дозою 350 мг/м^2 пацієнтам з онкологічним захворюванням та нормальними функціями печінки.

Лінійність / не лінійність

Популяційний фармакокінетичний аналіз іринотекану був проведений за даними 148 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які отримували препарат за різними режимами та різними дозами в дослідженнях II фази. Фармакокінетичні параметри, розраховані з використанням трикомпонентної моделі, були подібними до спостережених в дослідженнях I фази. В усіх дослідженнях було продемонстровано, що показники експозиції іринотекану (CPT-11) та метаболіту SN-38 зростають пропорційно введеній дозі CPT-11; їхня фармакокінетика не залежить від кількості попередніх циклів чи від режиму введення.

Зв'язок фармакокінетика / фармакодинаміка
Інтенсивність усіх головних проявів токсичного впливу препарату Іринотекану гідрохлорид, 20 мг/мл, концентрат для приготування розчину для інфузії, (таких, як лейконейтропенія та діарея) пов'язані з показником експозиції препарату та метаболіту SN-38. Виявлена вірогідна кореляція між гематологічною токсичністю (найбільше зниження вмісту лейкоцитів та нейтрофілів) та інтенсивністю діареї та значеннями AUC, як іринотекану, так і метаболіту

SN-38, при проведенні монотерапії.

5.3 Дані доклінічних досліджень безпеки

Було продемонстровано, що іринотекан та метаболіт SN-38 завдають мутагенного впливу in vitro в тесті хромосомної аберації на CHO-клітинах, а також в мікроядерному тесті in vivo на мишах.

Втім за результатами тесту Еймса мутагенний потенціал виявлений не був.

У щурів, при введенні раз на тиждень протягом 13 тижнів максимальною дозою 150 мг/м^2 (що є меншим за половину рекомендованої терапевтичної дози), пов'язані з введенням пухлини протягом 91 тижня після завершення введення виявлені не були.

Токсикологічні дослідження при одноразовому та багаторазовому введенні іринотекану були проведені на мишах, щурах та собаках. Головними спостереженими токсичними явищами були порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи. У собак спостерігали відкладену діарею, асоційовану з атрофією та вогнищевим некрозом слизових оболонок кишечника. У собак спостерігали також і алопеції.

Тяжкість цих явищ залежала від дози, явища були зворотними.

Репродуктивні функції

Іринотекан завдавав тератогенного впливу на щурів та кроликів при введенні дозами, нижчими за терапевтичну дозу. Дитинчата щурів, яким вводили препарат, були народжені із зовнішніми аномаліями, їхня фертильність була зниженою. Таке зниження не спостерігали у потомства, народженого без морфологічних вад. У вагітних самиць щурів було виявлено зменшення маси плаценти, а у їхнього потомства – зниження життєздатності плоду та більша частота поведінкових аномалій.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ:

6.1. Допоміжні речовини

Сорбіт (Е 420)
Кислота молочна
Натрію гідроксид (для регулювання pH)
Кислота хлористоводнева (для регулювання pH)
Вода для ін'єкцій

6.2. Несумісність

Лікарський препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком вказаних в розділі 6.6 (див. також розділ 4.2).

6.3. Термін придатності

Термін придатності в закритому флаконі становить 3 роки.

Іринотекан, розчин, зберігає фізичну та хімічну стабільність при розведенні розчинами для інфузії, 0,9% розчином (співвідношення маса / об'єм) натрію хлориду та 5% розчином (співвідношення маса / об'єм) глюкози, протягом 28 днів при зберіганні в ємностях з ПЕНЦ чи ПВХ при температурі 5°C – 25°C в захищеному від світла місці. При впливі світла фізико-хімічна стабільність зберігається протягом 3 днів.
З мікробіологічної точки зору розведений препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використаний негайно, відповідальність за час та умови зберігання до використання покладається на користувача, як правило, препарат зберігають не більше 24 годин при температурі 2 – 8°C, якщо розведення не було здійснене в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Дотримання особливого температурного режиму при зберіганні цього препарату не потрібне.
Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.
Не заморожувати.

Інформація щодо умов зберігання розведеного лікарського препарату наведена в розділі 6.3.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки

Флакони по 2 мл
Концентрат для приготування розчину для інфузії в 5 мл флакони типу I з жовтого скла, закриті сірою пробкою з хлорбутілу та алюмінієвим ковпачком помаранчевого кольору з відривним елементом.

Флакони по 5 мл
Концентрат для приготування розчину для інфузії в 5 мл флакони типу I з жовтого скла, закриті сірою пробкою з хлорбутілу та алюмінієвим ковпачком червоного кольору з відривним елементом.

Флакони по 15 мл
Концентрат для приготування розчину для інфузії в 20 мл флакони типу I з жовтого скла, закриті сірою пробкою з хлорбутілу та алюмінієвим ковпачком помаранчевого кольору з відривним елементом.

Флакони по 25 мл
Концентрат для приготування розчину для інфузії в 30 мл флакони типу I з жовтого скла, закриті сірою пробкою з хлорбутілу та алюмінієвим ковпачком помаранчевого кольору з відривним елементом.

Флакони по 50 мл
Концентрат для приготування розчину для інфузії в 50 мл флакони типу I з жовтого скла, відповідні вимогам Фармакопеї США, закриті сірою пробкою з силікону вістар 1 та алюмінієвим ковпачком помаранчевого кольору з відривним елементом.

Розміри упаковок
2 мл
5 мл
15 мл
25 мл
50 мл

На ринку країни можуть бути представлені упаковки не всіх розмірів

6.6. Спеціальні заходи безпеки при утилізації та іншому поводженні

Як і у випадку інших протипухлинних препаратів, при приготуванні розчину та іншому поводженні з препаратом Іринотекан для ін'єкцій необхідна обережність. Роботи слід здійснювати в захисній камері, необхідно користуватись захисними окулярами ти захисним одягом. Якщо захисна камера відсутня, слід закривати рот маскою та користуватись закритими окулярами.

У випадку якщо Іринотекан, розчин, або готовий розчин для інфузії, потрапляє на шкіру, його слід негайно та ретельно змити водою з милом. У випадку якщо Іринотекан, розчин, або готовий розчин для інфузії, потрапляє на слизові оболонки, його слід негайно змити водою.

Приготування розчину для внутрішньовенної інфузії:
Як і у випадку інших препаратів для ін'єкційного введення, розчин іринотекану слід готувати в асептичних умовах (див. розділ 6.3).

При виявленні осаду у флаконі чи після розведення препарат слід утилізувати з дотриманням стандартної процедури, передбаченої для утилізації цитотоксичних препаратів.

З дотриманням асептичних умов отримати належну кількість препарату Іринотекан, розчин, з флакону, користуючись каліброваним шприцом, та ввести до інфузійного мішка чи флакона,

що містить або 0,9% розчин натрію хлориду, або 0,5% розчин глюкози. Надалі розчин для інфузії слід ретельно перемішати шляхом обертання.

Утилізація:
Виключно для одноразового застосування.
Усі матеріали, використані для розведення та введення, слід утилізувати з дотриманням стандартних процедур, схвалених в лікарні для роботи з цитотоксичними препаратами.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

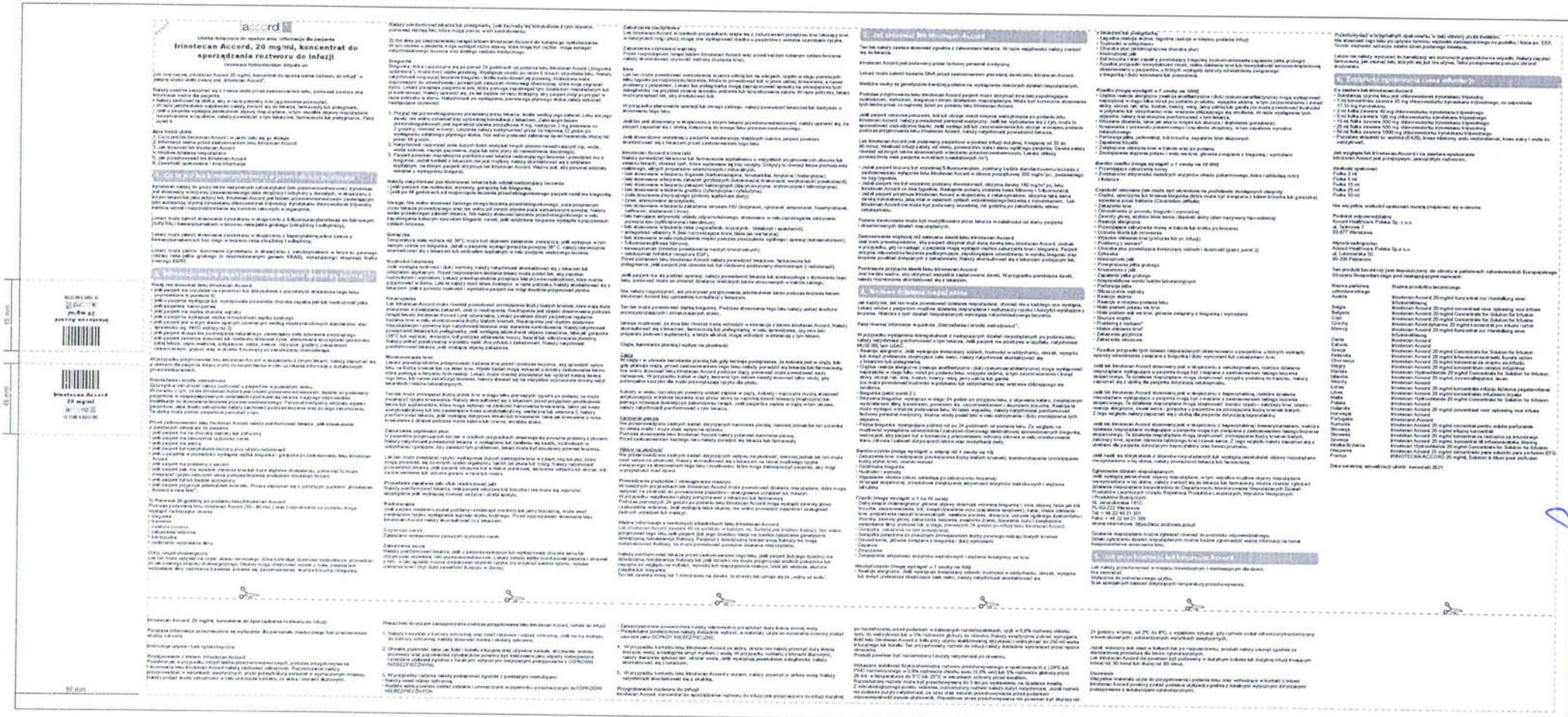
9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ / ПОНОВЛЕННЯ РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Переклад здійснено
перекладачем Богарем А.А.

	Artwork No.	-	Colours Us
	Customer	Accord	Pantone Black
	Description	Irinotecan	
	Market	PL-RO	
	Language	PL-RO	
	Size	990 x 450 mm (FF 80x45 mm) PIL	
	Min. Font Size	9	
	Version No.	4 (Page 1 of 2) (IA012)	
	Date	16/11/16 (Irinotecan (ACC-PL-RO)-PIL)	

Prepared By	Checked By	Approved By
Regulatory Affairs	Regulatory Affairs	Quality Assurance



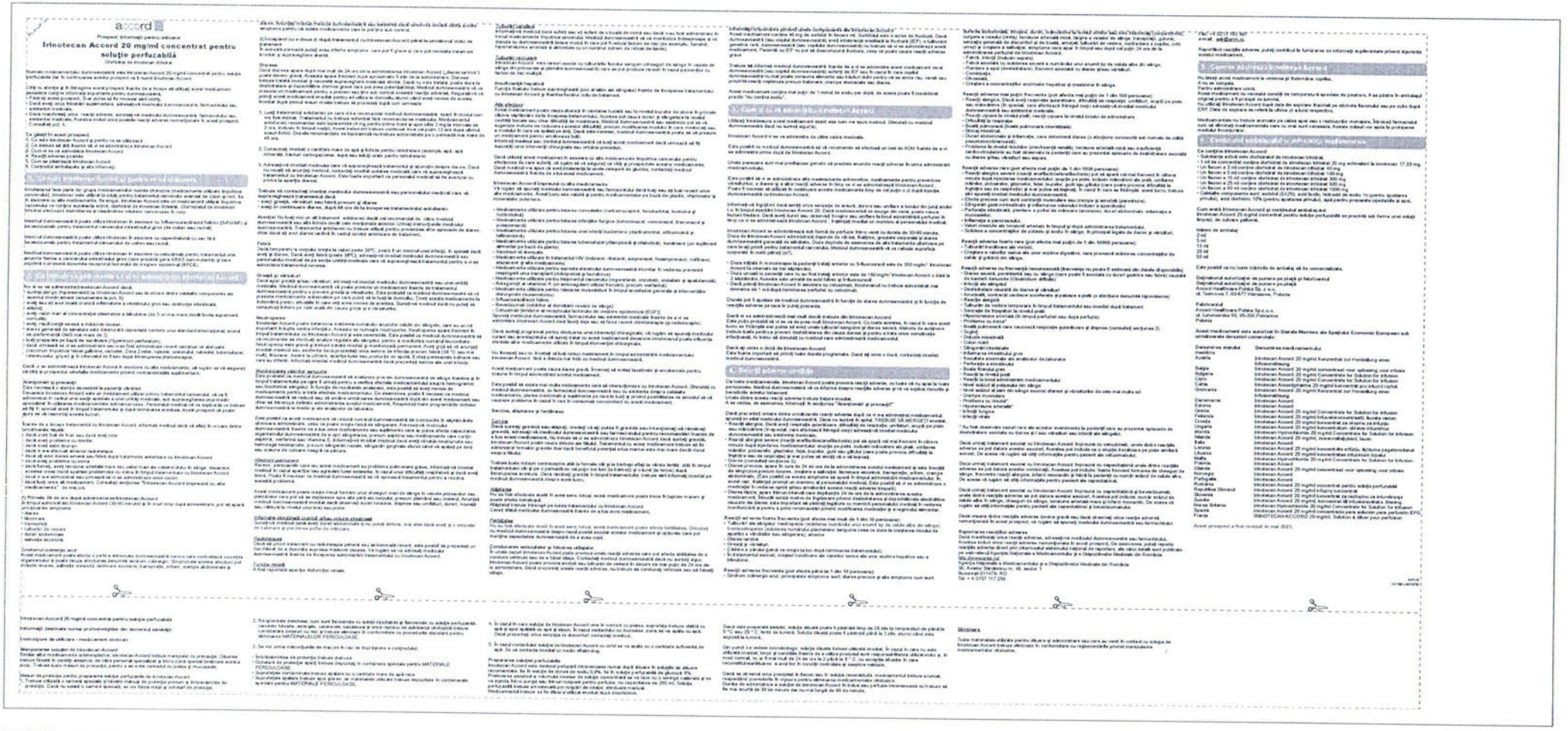
(6010795) Date: 23/08/2021
Note: Artwork requires symbol of Scissor & dotted line. Perforation is not requiring in the artwork.

КОПИЯ ВІРНА

Лисенко Я.С.

	Artwork No.	-		Colours Us
	Customer	Accord	■	Pantone Black
	Description	Irinotecan		
	Market	PL-RO		
	Language	PL-RO		
	Size	990 x 450 mm (FF 80x45 mm) PIL		
	Min. Font Size	9		
	Version No.	4 (Page 2 of 2) (IA012)		
	Date	16/11/16 (Irinotecan (ACC-PL-RO)-PIL)		

Prepared By	Checked By	Approved By
Regulatory Affairs	Regulatory Affairs	Quality Assurance



(6010795) Date: 23/08/2021
Note: Artwork requires symbol of Scissor & dotted line. Perforation is not requiring in the artwork.

UA/19415/02/02
від 18.05.2022

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irinotecan Accord, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego, co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

2 ml fiolka zawiera 40 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (40 mg/2 ml)

5 ml fiolka zawiera 100 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (100 mg/5 ml)

15 ml fiolka zawiera 300 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (300 mg/15 ml)

25 ml fiolka zawiera 500 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (500 mg/25 ml)

50 ml fiolka zawiera 1000 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (1000 mg/50 ml)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
1 ml zawiera 45 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bladożółty roztwór bez widocznych cząstek, o wartości pH w zakresie od 3,0 do 3,8 i osmolalności od 270 do 330 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irinotecan Accord jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu zaawansowanego stadium choroby,
- w monoterapii u pacjentów, u których ustalony schemat terapeutyczny z 5-fluorouracylem zakończył się niepowodzeniem.

Irinotecan Accord w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, wykazującym ekspresję receptorów czynnika wzrostu nabłonka (EGFR) i bez mutacji genu KRAS, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu choroby przerzutowej lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z użyciem irynotekanu (patrz punkt 5.1).

КОПІЯ ВІРНА
Яценко Я.С.

Irinotecan Accord w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Irinotecan Accord w skojarzeniu z kapecytabiną i bewacyzumabem (lub bez niego) jest wskazany do stosowania jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Do stosowania wyłącznie u osób dorosłych. Roztwór irynotekanu należy podawać w infuzji do żyły obwodowej lub głównej.

Zalecane dawkowanie
Monoterapia (u wcześniej leczonych pacjentów)

Zalecana dawka produktu Irinotecan Accord to 350 mg/m^{2}pc., podawana w infuzji dożylnej, trwającej od 30 do 90 minut, co trzy tygodnie (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Leczenie skojarzone (u wcześniej nieleczonych pacjentów)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Irinotecan Accord w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) zostały ocenione w następującym schemacie dawkowania (patrz punkt 5.1):

- Irinotecan Accord z 5FU/FA co 2 tygodnie.

Zalecana dawka produktu Irinotecan Accord to 180 mg/m^{2}pc., podawana co 2 tygodnie w infuzji dożylnej, trwającej od 30 do 90 minut, po zakończeniu której podaje się w infuzji kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Informacje na temat dawkowania i sposobu jednoczesnego podawania cetuksymabu zamieszczono w drukach informacyjnych dla tego produktu.

Zwykle podaje się taką samą dawkę irynotekanu, jaka była stosowana w ostatnich cyklach wcześniejszego leczenia z zastosowaniem irynotekanu. Irynotekanu nie wolno podawać wcześniej niż godzinę po zakończeniu wlewu cetuksymabu.

Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego produktu.

Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania kapecytabiny w skojarzeniu z irynotekanem można znaleźć w punkcie 5.1 oraz w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego dla kapecytabiny.

Modyfikacje dawkowania
Irinotecan Accord należy podawać po zmniejszeniu nasilenia wszystkich działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 wg klasyfikacji NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) i po całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z leczeniem.

Na początku kolejnego kursu leczenia należy zmniejszyć dawkę produktu Irinotecan Accord i 5FU (jeśli to wskazane) zależnie od najcięższych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas poprzedniego cyklu leczenia. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni, w celu ustąpienia działań niepożądanych, związanych z zastosowanym leczeniem.

КОПІЯ ВІРНА

W przypadku wystąpienia wymienionych niżej działań niepożądanych, dawkę produktu Irinotecan Accord i (lub) 5FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć o 15 do 20%:

- objawy toksyczności hematologicznej [neutropenia 4 stopnia, gorączka neutropeniczna (neutropenia stopnia 3 do 4 i gorączka stopnia 2 do 4), małopłytkowość i leukopenia (stopnia 4)],

- objawy toksyczności niehematologicznej (stopnia 3 do 4).

Konieczne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z irynotekanem, zawartych w drukach informacyjnych dotyczących cetuksymabu.

Informacje na temat modyfikacji dawkowania bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z produktem Irinotecan Accord/5FU/FA są zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dotyczącą kapecytabiny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę. Patrz też: zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania dla schematu skojarzonego, zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla kapecytabiny.

Czas trwania leczenia
Leczenie produktem Irinotecan Accord należy kontynuować do momentu stwierdzenia obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Monoterapia: U pacjentów w stanie ogólnym ≤2 wg klasyfikacji WHO parametrem określającym dawkę początkową produktu Irinotecan Accord powinno być stężenie bilirubiny we krwi (do 3 razy większe od górnej granicy normy - GGN). U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50%, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), w związku z czym wzrasta ryzyko wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej. W związku z tym, w tej populacji pacjentów należy co tydzień kontrolować morfologię krwi obwodowej.

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny nie przekracza 1,5 razy wartość górnej granicy normy, zalecana dawka produktu Irinotecan Accord wynosi 350 mg/m^2 pc.

- U pacjentów u których stężenie bilirubiny wynosi od 1,5 do 3 razy wartości górnej granicy normy, zalecana dawka produktu Irinotecan Accord wynosi 200 mg/m^2 pc.

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż 3 razy wartość górnej granicy normy, nie należy stosować produktu Irinotecan Accord (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczonych produktem Irinotecan Accord w skojarzeniu z innymi lekami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie zaleca się stosowania produktu Irinotecan Accord u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie przeprowadzono swoistych badań farmakokinetyki. W tej populacji dawkę należy jednak ustalać ostrożnie ze względu na zwiększoną częstość pogorszenia czynności biologicznych. Populacja ta wymaga bardziej intensywnego nadzoru (patrz punkt 4.4).

КОПІЯ ВІРНА

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności irynotekanu u dzieci. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Irinotecan, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest lekiem cytotoksycznym. Informacje na temat rozcieńczania oraz specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania: patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Stężenie bilirubiny > 3 razy górna granicy normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan ogólny pacjenta wg klasyfikacji WHO > 2.
- Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).
- Żywe, atenuowane szczepionki.

Informacje na temat dodatkowych przeciwwskazań dotyczących stosowania cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny zamieszczono w drukach informacyjnych dotyczących tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Irinotecan Accord należy stosować wyłącznie w placówkach wyspecjalizowanych w stosowaniu leków cytostatycznych. Podawanie leku powinien nadzorować wyłącznie lekarz posiadający odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia chemioterapii przeciwnowotworowej.

Ze względu na rodzaj i częstość działań niepożądanych, Irinotecan Accord można przepisywać w wymienionych poniżej przypadkach, wyłącznie po rozważeniu spodziewanych korzyści i możliwego ryzyka, związanych z terapią:

- U pacjentów z dużym ryzykiem, szczególnie u pacjentów w stanie ogólnym w stopniu 2 wg klasyfikacji WHO.
- W nielicznych przypadkach, kiedy pacjent nie będzie w stanie stosować się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego rozpoczęcia i długotrwałego kontynuowania leczenia przeciwbiegunkowego połączonego z przyjmowaniem dużych ilości płynów w momencie wystąpienia opóźnionej biegunki). U tych pacjentów zaleca się ścisły nadzór szpitalny.

Jeśli Irinotecan Accord jest stosowany w monoterapii, zwykle jest zlecany w schemacie dawkowania co 3 tygodnie. Można jednak rozważyć zastosowanie schematu dawkowania co tydzień (patrz punkt 5.1) u pacjentów wymagających ściślejszej obserwacji lub szczególnie zagrożonych ciężką neutropenią.

Opóźniona biegunka
Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki, która może wystąpić po upływie 24 godziny po podaniu produktu Irinotecan Accord lub w dowolnym momencie przed

КОПІЯ ВІРНА
Яковенко

kolejnym cyklem leczenia. Kiedy produkt leczniczy stosowany jest w monoterapii, mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 5 dni po podaniu produktu Irinotecan Accord. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu pierwszego płynnego stolca i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Pacjenci narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia biegunki to pacjenci uprzednio poddawani radioterapii jamy brzusznej i (lub) miednicy, pacjenci z hiperleukocytozą w momencie rozpoczynania leczenia, pacjenci w stanie ogólnym ≥ 2 wg klasyfikacji WHO oraz kobiety. Jeśli nie podejmie się odpowiedniego leczenia, biegunka może zagrażać życiu, szczególnie w przypadku współistnienia neutropenii.

W momencie wystąpienia pierwszego płynnego stolca, pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie dużych ilości płynów zawierających elektrolity i należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe. Leczenie przeciwbiegunkowe zleca lekarz oddziału, na którym podany został produkt Irinotecan Accord. Po wypisaniu ze szpitala pacjent powinien wykupić zapisane mu produkty lecznicze, aby mógł rozpocząć leczenie biegunki, natychmiast po jej wystąpieniu. Ponadto, pacjent musi niezwłocznie poinformować swojego lekarza lub oddział, na którym otrzymuje produkt Irinotecan Accord o wystąpieniu biegunki.

Obecnie zalecanym lekiem przeciwbiegunkowym jest loperamid w dużych dawkach (dawka początkowa wynosi 4 mg, a następnie 2 mg co 2 godziny). Leczenie to należy kontynuować przez 12 godzin od wystąpienia ostatniego płynnego stolca. Nie wolno modyfikować tego leczenia. Ze względu na ryzyko niedrożności porażennej jelit loperamidu nie wolno w żadnym przypadku podawać dłużej niż przez 48 kolejnych godzin ani krócej niż przez 12 godzin.

Jeśli biegunce towarzyszy ciężka neutropenia (liczba neutrofili <500/mm^3), wówczas oprócz leczenia przeciwbiegunkowego należy podawać profilaktycznie antybiotyk o szerokim spektrum działania.

W wymienionych poniżej przypadkach, oprócz antybiotykoterapii, zaleca się w celu leczenia biegunki hospitalizowanie pacjenta:
- jeśli biegunce towarzyszy gorączka,
- w przypadku ciężkiej biegunki (wymagającej nawadniania dożylnego),
- w przypadku biegunki utrzymującej się ponad 48 godzin od rozpoczęcia stosowania loperamidu w dużych dawkach.

Loperamidu nie należy stosować profilaktycznie, nawet u pacjentów, u których opóźniona biegunka pojawiała się w poprzednich cyklach leczenia.

Pacjentom, u których wystąpiła ciężka biegunka, zaleca się w kolejnych cyklach zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Hematologia
W badaniach klinicznych, częstość neutropenii NCI CTC stopnia 3 i 4 była istotnie większa u pacjentów, którzy byli wcześniej poddawani radioterapii brzucha/miednicy, niż u tych, którzy nie otrzymali takiego leczenia. U pacjentów z początkowym stężeniem całkowitej bilirubiny w surowicy 1,0 mg/dl lub większym istniało również znacznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia w pierwszym cyklu neutropenii stopnia 3 lub 4, niż u osób ze stężeniem bilirubiny poniżej 1,0 mg/dl.

Podczas leczenia produktem Irinotecan Accord zaleca się cotygodniowe kontrolowanie morfologii krwi obwodowej. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia neutropenii i o znaczeniu gorączki. Gorączkę neutropeniczną (temperatura > 38°C i liczba neutrofili ≤ 1000/mm^3) należy leczyć w trybie pilnym w szpitalu, podając dożylnie antybiotyki o szerokim spektrum działania.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia hematologiczne, zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego w kolejnych kursach leczenia (patrz punkt 4.2).

КОПІЯ ВІРНА

Pacjenci z ciężką biegunką narażeni są na zwiększone ryzyko występowania zakażeń i objawów toksyczności hematologicznej. U pacjentów z ciężką biegunką należy oznaczać morfologię krwi obwodowej.

Zaburzenia czynności wątroby
Przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy oznaczać parametry czynności wątroby.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie 1,5 - 3 razy powyżej górnej granicy normy należy co tydzień kontrolować morfologię krwi obwodowej ze względu na zmniejszony klirens irynotekanu (patrz punkt 5.2) i zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej w tej populacji pacjentów. Produktu Irinotecan Accord nie należy podawać pacjentom, u których stężenie bilirubiny przekracza 3 razy górną granicę normy (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty
Przed każdym podaniem produktu Irinotecan Accord zaleca się profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych. Nudności i wymioty są często obserwowane. Pacjenci, u których wystąpiły wymioty z towarzyszącą opóźnioną biegunką, powinni być niezwłocznie hospitalizowani w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Ostry zespół cholinergiczny
W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (określanego, jako wystąpienie wczesnej biegunki i innych objawów podmiotowych i przedmiotowych, takich jak nasilone pocenie, bolesne skurcze brzucha, zwężenie źrenic i nadmierne wydzielanie śliny) należy podać siarczan atropiny (w dawce 0,25 mg podskórnie), o ile nie istnieją przeciwwskazania kliniczne (patrz punkt 4.8).

Objawy te mogą być obserwowane podczas lub krótko po infuzji irynotekanu i są uważane za związane z aktywnością antycholinesterazową związku macierzystego irynotekanu; uważa się, że występują częściej w przypadku stosowania większech dawek irynotekanu.

U pacjentów chorujących na astmę należy zachować ostrożność. U pacjentów, u których wystąpił ostry i ciężki zespół cholinergiczny, przy podaniu kolejnych dawek produktu Irinotecan Accord zaleca się profilaktyczne podawanie siarczanu atropiny.

Zaburzenia układu oddechowego
Podczas leczenia irynotekanem niezbyt często występuje śródmiąższowa choroba płuc w postaci nacieków płucnych. Śródmiąższowa choroba płuc może prowadzić do zgonu. Czynniki ryzyka śródmiąższowej choroby płuc obejmują stosowanie pneumotoksycznych produktów leczniczych, radioterapię i stosowanie czynników pobudzających wzrost kolonii komórkowych.
Pacjentów, u których występują czynniki ryzyka, należy ściśle obserwować w kierunku objawów ze strony układu oddechowego przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia irynotekanem.

Wynaczynienie
Choć irynotekan nie jest uważany za lek uszkadzający tkanki, należy zachować ostrożność i nie dopuścić do wynaczynienia leku oraz kontrolować miejsce wkłucia czy nie występują objawy zapalenia. W przypadku wynaczynienia leku, zaleca się przemycie miejsca podania i przyłożenie lodu.

Osoby w podeszłym wieku
Ze względu na wzrost częstości występowania pogorszenia funkcji biologicznych, w szczególności czynności wątroby u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność przy ustalaniu dawki produktu Irinotecan Accord w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

КОПІЯ ВІРНА

Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelit
Pacjentom nie wolno podawać produktu Irinotecan Accord zanim nie ustąpi niedrożność jelit (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek
Obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi. Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek. Zdarzenia te zazwyczaj przypisuje się powikłaniom zakażenia lub odwodnieniu związanego z nudnościami, wymiotami lub biegunką. Zgłaszano również rzadkie przypadki zaburzenia czynności nerek z powodu zespołu rozpadu guza.

Radioterapia
Pacjenci, którzy wcześniej poddawani byli radioterapii brzucha/miednicy, mają zwiększone ryzyko ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego po podaniu irynotekanu. Lekarz powinien zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów poddawanych uprzednio rozległemu napromienianiu (np. napromienianie > 25% szpiku kostnego w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia irynotekanem). W tej populacji może być konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia serca
Incydenty niedokrwienia mięśnia sercowego obserwowano po podaniu irynotekanu głównie u pacjentów z chorobami serca, z obecnością innych znanych czynników ryzyka chorób serca oraz u pacjentów uprzednio poddawanych chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.8).

Pacjenci, u których występują znane czynniki ryzyka, należy ściśle kontrolować oraz podjąć odpowiednie działania mające na celu zminimalizowanie wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego czy hiperlipidemia).

Zaburzenia naczyniowe
Podawanie irynotekanu rzadko było związane z występowaniem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zatorowość płucna, zakrzepica żył i tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe) u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka, oprócz istniejącej choroby nowotworowej.

Inne
U pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami bądź posocznica, rzadko obserwowano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności krążenia.

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję odpowiednio w okresie do 1 miesiąca i 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Należy unikać stosowania irynotekanu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) lub induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, apalutamidem), gdyż mogą one zmieniać metabolizm irynotekanu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją fruktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie, które jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Ziele dziurawca zwyczajnego: Zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w osoczu. W niewielkim badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym irynotekan w dawce

КОПІЯ ВІРНА
Яценко Я.

350 mg/m^2 pc. stosowano jednocześnie z zielem dziurawca (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, stwierdzono zmniejszenie stężeń czynnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w osoczu o 42%. W związku z tym, nie należy stosować ziela dziurawca podczas terapii irynotekanem.

Żywe, atenuowane szczepionki (np. szczepionka przeciwko żółtej febrze): Ryzyko ogólnoustrojowej reakcji, zagrażającej życiu. Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane podczas leczenia irynotekanem i przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Można podawać szczepionki inaktywowane (zabite); jednak odpowiedź na takie szczepionki może być zmniejszona.

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane (patrz punkt 4.4)

Jednoczesne podawanie irynotekanu z silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) może zmieniać metabolizm irynotekanu i należy tego unikać (patrz punkt 4.4):

Silne induktory CYP3A4 i (lub) UGT1A1: (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina lub apalutamid):

Ryzyko zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 i zmniejszenia działania farmakodynamicznego. Badania wykazały, że jednoczesne podawanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A4 prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 oraz do zmniejszenia działania farmakodynamicznego. Skutki stosowania przeciwdrgawkowych produktów leczniczych zostały odzwierciedlone w zmniejszeniu AUC dla SN-38 i SN-38G o 50% lub więcej. Oprócz indukcji enzymów CYP3A4, zwiększona glukuronidacja i zwiększone wydalanie z żółcią mogą odgrywać rolę w zmniejszeniu ekspozycji na irynotekan i jego metabolity. Dodatkowo, podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną: ryzyko zaostrzenia drgawek wynikające ze zmniejszonego wchłaniania fenytoiny przez cytotoksyczne produkty lecznicze.

Silne inhibitory CYP3A4: (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteazy, klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna):

Badanie wykazało, że jednoczesne podawanie ketokonazolu powodowało zmniejszenie AUC dla APC o 87% i zwiększenie AUC dla SN-38 o 109%, w porównaniu do irynotekanu podawanego samodzielnie.

Inhibitory UGT1A1: (np. atazanawir, ketokonazol, regorafenib):
Ryzyko zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na SN-38, aktywny metabolit irynotekanu. Lekarz powinien wziąć to pod uwagę, jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne.

Inne inhibitory CYP3A4: (np. kryzotynib, idelalizyb):
Ryzyko zwiększenia toksyczności irynotekanu ze względu na zmniejszenie metabolizmu irynotekanu przez kryzotynib lub idelalizyb.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania

Antagoniści witaminy K: Zwiększone ryzyko krwotoku i zdarzeń zakrzepowych w chorobach nowotworowych. W przypadku stosowania antagonistów witaminy K, wymagana jest zwiększona częstotliwość monitorowania INR (znormalizowany czas protrombinowy, ang. International Normalised Ratio).

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć

Środki zmniejszające odpowiedź układu immunologicznego: (np. cyklosporyna, takrolimus): silne działanie immunosupresyjne oraz ryzyko limfoproliferacji.

Blokery nerwowo-mięśniowe: Nie można wykluczyć interakcji między irynotekanem i produktami

КОПІЯ ВІРНА

leczniczymi blokującymi układ nerwowo-mięśniowy. Ponieważ irynotekan działa hamująco na cholinesterazę, inne produkty lecznicze działające hamująco na cholinesterazę mogą przedłużać blokowanie układu nerwowo-mięśniowego po zastosowaniu suksametonium oraz może dojść do antagonistycznego działania niedepolaryzujących produktów leczniczych na blokadę nerwowo-mięśniową.

Inne skojarzenia

5-fluorouracyl/kwas folinowy: Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu/kwasu folinowego w schemacie leczenia skojarzonego nie zmienia farmakokinetyki irynotekanu.

Bewacyzumab: Wyniki dedykowanego badania interakcji leków nie wykazały znaczącego wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę irynotekanu i jego czynnego metabolitu SN-38. Jednak nie wyklucza to wzrostu toksyczności ze względu na ich właściwości farmakologiczne.

Cetuksymab: Nie ma dowodów na wpływ cetuksymabu na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie.

Leki przeciwnowotworowe (w tym flucytozyna będąca prekursorem leku metabolizowanym do 5-fluorouracylu)
Działania niepożądane irynotekanu, na przykład mielosupresja, mogą być nasilane przez inne przeciwnowotworowe produkty lecznicze o podobnym profilu działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie oraz odpowiednio do 1 miesiąca i 3 miesięcy po leczeniu.

Ciąża
Nie ma danych dotyczących stosowania irynotekanu u kobiet w ciąży. Wykazano, że irynotekan wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania irynotekanu uznaje się, że irynotekanu nie należy stosować w ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią
U samic szczura w okresie laktacji irynotekan znakowany węglem C^{14} wykrywano w mleku.
Nie wiadomo, czy irynotekan przenika do mleka kobiet. W związku z tym, ze względu na możliwość występowania działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, podczas leczenia irynotekanem należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność
Nie ma danych dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano niepożądany wpływ irynotekanu na płodność potomstwa (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Irinotecan Accord wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w okresie 24 godzin po podaniu produktu Irinotecan Accord, a także poradzić im, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

КОПІЯ ВІРНА

BADANIA KLINICZNE

Dane dotyczące działań niepożądanych zostały zebrane podczas badań nad rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. Częstość występowania została przedstawiona poniżej. Należy oczekiwać, że działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu w innych wskazaniach będą podobne do działań występujących u pacjentów z rakiem jelita grubego.

Najczęstszymi (≥1/10), ograniczającymi dawkowanie działaniami niepożądanymi irynotekanu są: opóźniona biegunka (występuje ponad 24 godziny po podaniu) i zaburzenia krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkowanie. Neutropenia była odwracalna i nie wykazywała kumulacji. Mediana liczby dni do najmniejszej wartości liczby neutrofili wynosiła 8 dni, zarówno w przypadku stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami.

Bardzo często obserwowano występowanie ostrego zespołu cholinergicznego. Główne objawy tego zespołu to: wczesna biegunka oraz wiele innych objawów, takich jak ból brzucha, nasilone pocenie, zwężenie źrenic oraz nasilone wydzielanie śliny, występujące podczas infuzji irynotekanu lub w okresie pierwszych 24 godzin po zakończeniu wlewu. Objawy te ustępują po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

MONOTERAPIA I NADZÓR PO WPROWADZENIU PRODUKTU DO OBROTU
Wymienione poniżej działania niepożądane charakteryzujące się możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym z podawaniem irynotekanu stwierdzono u 765 pacjentów przyjmujących irynotekan w zalecanej dawce 350 mg/m^2 pc. w monoterapii w badaniu klinicznym i/lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawione są według malejącej ciężkości. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1 000, <1/100), rzadko (≥1/10 000, <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekanem w monoterapii (350 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Kategoria częstości**	**Zalecany termin**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
	Częstość nieznana	Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego o udokumentowanej etiologii bakteryjnej (*Clostridium difficile*), posocznica, zakażenia grzybicze[a], zakażenia wirusowe[b]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia, niedokrwistość
	Często	Małopłytkowość, gorączka neutropeniczna
	Częstość nieznana	Obwodowa małopłytkowość z przeciwciałami przeciwpłytkowymi
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja nadwrażliwości, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Częstość nieznana	Odwodnienie (z powodu biegunki i wymiotów), hipowolemia,

КОПІЯ ВІРНА

		hipomagnezemia, zespół rozpadu guza, hipokaliemia, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Dezorientacja
Zaburzenia układ nerwowego	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
	Częstość nieznana	Przemijające zaburzenia mowy, w niektórych przypadkach związane z zespołem cholinergicznym obserwowanym podczas lub w krótkim okresie po infuzji irynotekanu; parestezje, ból głowy, omdlenie
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Nadciśnienie (podczas wlewu lub po zakończeniu), niewydolność układu krążenia*, zaburzenia sercowo-naczyniowe (dusznica bolesna, zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego), bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica tętnicza, udar mózgu, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, głębokie zakrzepowe zapalenie żył, zator kończyn dolnych, zator płucny, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica i nagły zgon), zaburzenia naczyń obwodowych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Częstość nieznana	Śródmiąższowa choroba płuc objawiająca się naciekami w płucach, duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
	Często	Zaparcia
	Częstość nieznana	Niedrożność jelit, niedrożność porażenna jelit, rozszerzenie okrężnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jelita grubego, w tym zapalenie jelita ślepego, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, krwawienie z przewodu pokarmowego, objawowe lub bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów trzustki, perforacja jelita, kandydoza przewodu pokarmowego,
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

КОПІЯ ВІРНА

	Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności GGTP, stłuszczenie wątroby, stłuszczeniowe zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
	Częstość nieznana	Reakcje skórne, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Skurcze mięśni i bolesne kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Zaburzenia czynności nerek i ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zakażenia dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Częstość nieznana	Ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych, gorączka, osłabienie
	Częstość nieznana	Reakcje w miejscu podania, ból, zaburzenia chodu, wynaczynienie

[a] np. zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, aspergiloza oskrzelowo-płucna, grzybica ogólnoustrojowa

[b] np. półpasiec, grypa, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego

*Rzadkie przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego lub niewydolność krążeniową zaobserwowano u pacjentów, u których wystąpiły przypadki odwodnienia związanego z biegunką i (lub) wymiotami, lub posocznicą.

Opis wybranych działań niepożądanych (monoterapia)

Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów stosujących się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia biegunki. Ciężką biegunkę obserwowano w 14% ocenianych cykli leczenia. Mediana czasu pojawienia się pierwszego płynnego stolca wynosiła 5 dni po infuzji irynotekanu.

Nudności i wymioty charakteryzowały się dużym nasileniem u około 10% pacjentów otrzymujących leki przeciwwymiotne.

Zaparcia obserwowano u mniej niż 10% pacjentów.

Neutropenia obserwowana była u 78,7 % pacjentów, a u 22,6 % pacjentów była to neutropenia ciężka (liczba neutrofili <500/mm^3). Spośród ocenianych cykli leczenia w 18% liczba neutrofili spadła do wartości mniejszej niż 1000/mm^3, z czego w 7,6% liczba neutrofili spadła do wartości mniejszej niż 500/mm^3. Całkowitą normalizację liczby neutrofili zwykle uzyskiwano do 22. dnia cyklu.

Gorączkę neutropeniczną stwierdzano u 6,2 % pacjentów (w 1,7 % cykli leczenia).

Zakażenia występowały u około 10,3% pacjentów (w 2,5% cykli leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 5,3% pacjentów (w 1,1% cykli leczenia); epizody te doprowadziły do zgonu w dwóch przypadkach.

Niedokrwistość stwierdzano u około 58,7% pacjentów (przy czym u 8% stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 8 g/dl, a u 0,9% - mniejsze niż 6,5 g/dl).

Małopłytkowość (liczba płytek <100 000/mm^3) obserwowano u 7,4 % pacjentów i w 1,8% cykli leczenia, przy czym u 0,9% pacjentów (w 0,2% cykli leczenia) liczba płytek wynosiła ≤50 000/mm^3. U prawie wszystkich pacjentów liczba płytek ulegała normalizacji do 22. dnia cyklu.

Ostry zespół cholinergiczny

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów poddawanych monoterapii.

Osłabienie obserwowano u mniej niż 10% pacjentów poddawanych monoterapii. Nie wykazano

КОПІЯ ВІРНА

w sposób jednoznaczny związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem irynotekanu a tymi objawami. Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów leczonych przy użyciu monoterapii.

Badania laboratoryjne

Przemijające i łagodne do umiarkowanego zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferaz obserwowano u 9,2 % pacjentów, fosfatazy zasadowej u 8,1% pacjentów lub zwiększenie stężenia bilirubiny u 1,8% pacjentów, przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby.
U 7,3% pacjentów obserwowano przemijające i łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

LECZENIE SKOJARZONE

Działania niepożądane wyszczególnione w tym punkcie dotyczą irynotekanu. Nie ma dowodów na to, aby na profil bezpieczeństwa irynotekanu wpływał cetuksymab i *vice versa.* W przypadku skojarzonego stosowania irynotekanu z cetuksymabem należy spodziewać się dodatkowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cetuksymabu (takie jak trądzikowe zapalenie skóry u 88% pacjentów). W celu uzyskania informacji na temat działań niepożądanych irynotekanu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem należy zapoznać się również z odpowiednia charakterystyką produktu leczniczego.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekanem, oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii lub stwierdzane z większą częstością w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii. *Bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia:* zakrzepica/zatorowość. *Często, wszystkie stopnie nasilenia:* nadwrażliwość, niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego. Często, 3. i 4. stopień nasilenia: gorączka neutropeniczna. W celu uzyskania kompletnych informacji na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kapecytabiny należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą tego leku.

Poniżej wymieniono działania niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekanem i bewacyzumabem, oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii lub stwierdzane z większą częstością w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii. *Często, 3. i 4. stopień nasilenia:* neutropenia, zakrzepica/zatorowość, nadciśnienie tętnicze i niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego. W celu uzyskania kompletnych informacji na temat działań niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą każdego z tych leków.

Nadciśnienie 3. stopnia stanowiło główne, istotne ryzyko związane z dodaniem bewacyzumabu do bolusa irynotekanu/5-FU/FA.
Ponadto nastąpiło niewielkie nasilenie ciężkości działań niepożądanych chemioterapii stopnia 3/4 - biegunki i leukopenii, podczas tego schematu leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko bolusem irynotekanu/5-FU/FA. W celu uzyskania informacji na temat działań niepożądanych irynotekanu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem należy zapoznać się również z charakterystyką produktu leczniczego tego leku.

Irynotekan badano w skojarzeniu z 5-FU i FA u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy. Dane dotyczące bezpieczeństwa i działań niepożądanych pochodzące z badań klinicznych pokazują bardzo często obserwowane NCI stopnia 3. lub 4., zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, skóry i tkanki podskórnej wg klasyfikacji układów i narządów MeDRA, możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem.

Następujące działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane

КОПІЯ ВІРНА

z podawaniem irynotekanu zostały zgłoszone u 145 pacjentów leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej z 5FU/FA w każdym 2-tygodniowym schemacie podawania w zalecanej dawce 180 mg/m^2.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekanu w terapii skojarzonej (180 mg/m^2, co 2 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Kategoria częstości**	**Zalecany termin**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość
	Często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układ nerwowego	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności
	Często	Bóle brzucha, zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT), zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych, osłabienie
	Często	Gorączka

Opis wybranych działań niepożądanych (leczenie skojarzone)
Ciężką biegunkę obserwowano u 13,1% pacjentów stosujących się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia biegunki. W 3,9% kwalifikujących się do oceny cykli leczenia występowała ciężka biegunka.
Obserwowano mniejszą częstość nasilonych **nudności i wymiotów** (odpowiednio u 2,1% i 2,8% pacjentów).
Zaparcia związane ze stosowaniem irynotekanu i loperamidu obserwowano u 3,4% pacjentów.
Neutropenię obserwowano u 82,5% pacjentów, a u 9,8% pacjentów była to neutropenia ciężka (liczba neutrofili <500/mm^3). W 67,3% kwalifikujących się do oceny cyklach leczenia liczba neutrofili osiągała wartości mniejsze niż 1000/mm^3, z czego w 2,7% liczba neutrofili spadła do wartości mniejszej niż 500/mm^3. Całkowitą normalizację liczby neutrofili zwykle uzyskiwano w ciągu 7 - 8 dni.
Gorączkę neutropeniczną stwierdzano u 3,4% pacjentów w 0,9% cykli leczenia.
Zakażenia występowały u około 2% pacjentów (w 0,5% cykli leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 2,1% pacjentów (w 0,5% cykli leczenia); epizody te doprowadziły do zgonu w jednym przypadku.
Niedokrwistość stwierdzano u 97,2 % pacjentów (u 2,1% stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 8 g/dl).
Małopłytkowość (liczba płytek <100 000/mm^3) obserwowano u 32,6% pacjentów (w 21,8% cykli leczenia). Nie stwierdzono przypadków ciężkiej małopłytkowości (liczba płytek <50 000 /mm^3).
Ostry zespół cholinergiczny

КОПІЯ ВІРНА

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 1,4% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu.
Silne **osłabienie** obserwowano u 6,2% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu.
Nie wykazano w sposób jednoznaczny związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem irynotekanu a tymi objawami.
Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 6,2% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu.

Badania laboratoryjne
Obserwowano przemijające aktywności w surowicy (1 i 2 stopnia nasilenia) AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej lub bilirubiny, u odpowiednio 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów, przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby. Przemijające zwiększenie stopnia 3 obserwowano u odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów. Nie zaobserwowano stopnia 4 nasilenia.
Zwiększenie aktywności amylazy i(lub) lipazy zgłaszano bardzo rzadko.
Zgłaszano rzadkie przypadki hipokaliemii i hiponatremii, głównie związane z biegunką i wymiotami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia są proszeni o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych za pośrednictwem pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Opisywano przypadki przedawkowania po podaniu dawek około dwukrotnie większych od zalecanej dawki leczniczej, co może prowadzić do zgonu. Najistotniejszymi ze zgłaszanych działań niepożądanych były ciężka neutropenia i ciężka biegunka.

Leczenie
Nie jest znana odtrutka na Irinotecan Accord. Należy wdrożyć intensywne leczenie objawowe zapobiegające odwodnieniu spowodowanemu biegunką oraz leczenie powikłań związanych z zakażeniami.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01X X19.

Mechanizm działania

Dane doświadczalne
Irynotekan to półsyntetyczna pochodna kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, którego mechanizm działania polega na swoistym hamowaniu topoizomerazy DNA typu I. W większości

КОПІЯ ВІРНА
Лисенко Я.С.

tkanek irynotekan jest metabolizowany przez karboksyloesterazę do SN-38, związku, który wykazuje większą aktywność niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy typu I i większą cytotoksyczność niż irynotekan w stosunku do kilku linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy DNA typu I przez irynotekan lub SN-38 indukuje uszkodzenia jednoniciowego DNA, co blokuje widełki replikacyjne DNA i odpowiada za cytotoksyczność leku. Działanie cytotoksyczne wykazuje zależność od czasu i swoistość w stosunku do fazy S.

W warunkach *in vitro* irynotekan i SN-38 nie są w istotny sposób rozpoznawane przez glikoproteinę P MDR i wykazują działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych opornych na doksorubicynę i winblastynę.

Irynotekan wykazuje również szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* w stosunku do mysich modeli nowotworowych (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki jelita grubego C38 i C51) i w stosunku do heteroprzeszczepów ludzkich (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-l, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan wykazuje również aktywność w stosunku do nowotworów, w których zachodzi ekspresja glikoproteiny P MDR (białaczki P388 oporne na winkrystynę i doksorubicynę).

Poza działaniem przeciwnowotworowym, najistotniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie aktywności acetylocholinesterazy.

Dane kliniczne

Terapia skojarzona w leczeniu pierwszego wyboru raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Leczenie skojarzone z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem
Przeprowadzono badanie III fazy z udziałem 385 wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w którym chemioterapię zastosowano w schemacie dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub cotygodniowym. W grupie poddawanej chemioterapii w schemacie dwutygodniowym, chlorowodorek irynotekanu podawano w pierwszym dniu cyklu, w dawce 180 mg/m^2 pc. co 2 tygodnie, po którym podawano kwas folinowy we wlewie (w dawce 200 mg/m^2 pc. w 2-godzinnym wlewie dożylnym) oraz 5-fluorouracyl (w dawce 400 mg/m^2 pc. w postaci bolusa dożylnego, a następnie w dawce 600 mg/m^2 pc. w postaci 22-godzinnego wlewu dożylnego). W drugim dniu cyklu, kwas folinowy i 5-fluorouracyl podawano w tych samych dawkach i według tych samych schematów podawania. W grupie poddawanej chemioterapii w schemacie cotygodniowym irynotekan podawano w dawce 80 mg/m^2 pc., po którym podawano kwas folinowy we wlewie (w dawce 500 mg/m^2 pc. w 2-godzinnym wlewie dożylnym), a następnie 5-fluorouracyl (w dawce 2300 mg/m^2 pc. w 24-godzinnym wlewie dożylnym) przez 6 tygodni.

W badaniu klinicznym, oceniającym leczenie skojarzone według opisanych powyżej dwóch schematów stosowania, skuteczność irynotekanu oceniano u 198 leczonych pacjentów:

	Schematy leczenia skojarzonego (n=198)		Schemat leczenia w trybie cotygodniowym (n=50)		Schemat leczenia w trybie dwutygodniowym (n=148)	
	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA
Odsetek odpowiedzi (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *

КОПІЯ ВІРНА

Wartość p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana czasu do progresji choroby (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Wartość p	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Wartość p	NS		p=0,043		NS	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby (miesiące)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Wartość p	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Wartość p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Wartość p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU : 5-fluorouracyl
FA : kwas folinowy
NS : statystycznie nieznamienne
*: analiza populacji zgodnej z protokołem)

W przypadku stosowania schematu w trybie cotygodniowym, częstość występowania ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekanem w skojarzeniu z 5FU/FA i 25,6% u pacjentów otrzymujących wyłącznie 5FU/FA. Częstość występowania ciężkiej neutropenii (liczby neutrofili <500/mm^3) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekanem w skojarzeniu z 5FU/FA i 2,4% u pacjentów otrzymujących wyłącznie 5FU/FA.

Ponadto mediana czasu do definitywnego pogorszenia się stanu sprawności była znamiennie większa w grupie otrzymującej irynotekan w skojarzeniu z 5FU/FA niż w grupie otrzymującej jedynie 5FU/FA (p = 0,046).

КОПІЯ ВІРНА

Jakość życia oceniano w tym badaniu III fazy za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia był dłuższy w grupach otrzymujących irynotekan. Ewolucja ogólnego stanu zdrowia/jakości życia prezentowała się nieznacznie lepiej w grupie leczonej irynotekanem w skojarzeniu z innymi lekami, chociaż różnica nie była znamienna statystycznie. Świadczyło to o tym, że skuteczność stosowania irynotekanu w skojarzeniu z innymi lekami można uzyskać bez wpływu na jakość życia.

Leczenie skojarzone z bewacyzumabem
W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, oceniano bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekanem/5FU/FA w leczeniu pierwszego wyboru raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do leczenia skojarzonego: irynotekan, 5FU i FA prowadziło do znamiennej statystycznie poprawy w zakresie ogólnego przeżycia. Korzyści kliniczne, mierzone ogólnym czasem przeżycia, obserwowano we wszystkich wyróżnionych przed badaniem podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, stan ogólny, umiejscowienie guza pierwotnego, liczbę zajętych narządów oraz czas trwania choroby przerzutowej. Patrz też: charakterystyka produktu leczniczego dla bewacyzumabu. Uzyskane w badaniu AVF2107g wyniki dotyczące skuteczności zestawiono w poniższej tabeli.

	AVF2107g	
	Ramię 1 Irynotekan/5FU/FA placebo	**Ramię 2 Irynotekan/5FU/FA bewacyzumab[a]**
Liczba pacjentów	411	402
Ogólne przeżycie		
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Współczynnik ryzyka[b]		0,66
Wartość p		0,00004
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	6,2	10,6
Współczynnik ryzyka		0,54
Wartość p		<0,0001
Ogólny odsetek odpowiedzi		
Odsetek (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Wartość p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi na leczenie		
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	7,1	10,4

КОПІЯ ВІРНА

25 - 75 percentyl (miesiące)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

[a] 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie
[b] względem grupy kontrolnej

Leczenie skojarzone z cetuksymabem
Badanie EMR 62 202-013: Było to badanie randomizowane z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, którzy nie byli poddawani wcześniejszemu leczeniu z powodu choroby przerzutowej, w którym porównywano skojarzoną terapię cetuksymabem, irynotekanem i 5-fluorouracylu/kwasu folinowego (5FU/FA) (599 pacjentów) z pojedynczą chemioterapią (599 pacjentów). Odsetek pacjentów z nowotworem bez mutacji genu KRAS w całej populacji pacjentów ocenianych pod kątem występowania tej mutacji wynosił 64%.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu zestawiono w poniższej tabeli.

	Ogólna populacja		**Populacja bez mutacji genu KRAS**	
Zmienna/statystyczna	**Cetuksymab plus FOLFIRI (N=599)**	**FOLFIRI (N=599)**	**Cetuksymab plus FOLFIRI (N=172)**	**FOLFIRI (N=176)**
ORR				
% (95%CI)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
Wartość p	0,0038		0,0025	
PFS				
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Wartość p	0,0479		0,0167	

CI = przedział ufności; FOLFIRI = irynotekan plus 5FU/FA w infuzji dożylnej; ORR = odsetek odpowiedzi obiektywnych (odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby.

Leczenie skojarzone z kapecytabiną
Dane uzyskane z randomizowanego badania kontrolowanego III fazy (badaniu CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej wynoszącej 1000 mg/m^{2}pc. przez 2 tygodnie w cyklach co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekanem w leczeniu pierwszego wyboru pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniu, 820 pacjentów randomizowano do grupy poddawanej leczeniu sekwencyjnemu (n = 410) lub do grupy poddawanej leczeniu skojarzonemu (n = 410). Leczenie sekwencyjne polegało na leczeniu pierwszego wyboru przy użyciu kapecytabiny (w dawce 1250 mg/m^{2}pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), leczeniu drugiego wyboru przy użyciu irynotekanu (w dawce 350 mg/m^2 pc. w pierwszym dniu cyklu) oraz leczeniu trzeciego wyboru za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z oksaliplatyną (w dawce 130 mg/m^2 pc. w pierwszym dniu cyklu). Leczenie skojarzone obejmowało leczenie pierwszego wyboru za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m^{2}pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z irynotekanem (w dawce 250 mg/m^2 pc. w pierwszym dniu cyklu) (schemat XELIRI) oraz leczenie drugiego wyboru za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z oksaliplatyną (w dawce 130 mg/m^2 pc. w pierwszym dniu cyklu). Wszystkie cykle leczenia prowadzone były w odstępach co 3 tygodnie. W leczeniu pierwszego wyboru, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (populacja ITT)

КОПІЯ ВІРНА
Яценко Я.С.

wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI: 5,1-6,2 miesiąca) w monoterapii kapecytabiną i 7,8 miesiąca (95% CI: 7,0-8,3 miesiąca) w schemacie XELIRI (p = 0,0002).

Dane z analizy cząstkowej w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego, badania kontrolowanego II fazy (badanie AIO KRK 0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej wynoszącej 800 mg/m^2 pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie, w skojarzeniu z irynotekanem i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego wyboru pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W ramach tego badania, 115 pacjentów randomizowano do grupy leczonej kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekanem (schemat XELIRI) i bewacyzumabem (kapecytabina w dawce 800 mg/m^{2}pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, następnie 7-dniowy okres bez stosowania leku); irynotekan w dawce 200 mg/m^{2}pc. w 30-minutowym wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu, co 3 tygodnie; bewacyzumab w dawce 7,5 mg/m^{2}pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie), a 118 randomizowano do grupy leczonej kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem (kapecytabina w dawce 1000 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę, przez dwa tygodnie, następnie 7-dniowy okres bez stosowania leku; oksaliplatyna w dawce 130 mg/m^2 pc. w dwugodzinnym wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie; bewacyzumab w dawce 7,5 mg/m^2 pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie). Odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby w 6 miesiącu w populacji zgodnej z zamiarem leczenia wynosił 80% w grupie XELIRI plus bewacyzumab i 74% w grupie XELOX plus bewacyzumab. Ogólny odsetek odpowiedzi (odsetek odpowiedzi całkowitych plus odsetek odpowiedzi częściowych) wynosił 45% w grupie XELIRI plus bewacyzumab i 47% w grupie XELOX plus bewacyzumab.

Monoterapia w leczeniu drugiego wyboru raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Przeprowadzono badania kliniczne II/III fazy z udziałem ponad 980 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem 5FU. Skuteczność irynotekanu oceniono u 765 pacjentów z udokumentowaną progresją choroby w momencie włączania do badania, pomimo stosowania 5FU.

	Badania III fazy					
	Irynotekan w porównaniu z leczeniem podtrzymującym			Irynotekan w porównaniu z 5FU		
	Irynotekan n=183	Leczenie podtrzymujące n=90	Wartość p	Irynotekan n=127	5FU n=129	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji choroby w 6 miesiącu (%)	nd	nd		33,5*	26,7	p=0,03
Przeżycie w 12 miesiącu (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

nd: nie dotyczy
*: różnica statystycznie znamienna

КОПІЯ ВІРНА

W badaniach II fazy z udziałem 455 pacjentów, poddawanych leczeniu w schemacie co 3 tygodnie, odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby po 6 miesiącach wynosił 30%, a mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 miesięcy.

Przeprowadzono również nieporównawcze badania II fazy z udziałem 304 pacjentów poddawanych leczeniu w schemacie cotygodniowym, w których irynotekan podawano w dawce 125 mg/m^{2}pc. w 90-minutowym wlewie dożylnym przez 4 kolejne tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy. W badaniach tych mediana czasu do progresji choroby wyniosła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia - 10 miesięcy. Podobny profil bezpieczeństwa stwierdzono przy podawaniu irynotekanu w schemacie cotygodniowym u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową wynoszącą 125 mg/m^2 pc., i przy podawaniu irynotekanu w schemacie co 3 tygodnie. Mediana czasu do pojawienia się pierwszego płynnego stolca wyniosła 11 dni.

Leczenie skojarzone z cetuksymabem po niepowodzeniu leczenia irynotekanem – w tym leczenie cytotoksyczne

Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabu z irynotekanem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Leczeniu skojarzonemu poddano 356 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy wykazującym ekspresję EGFR, u których niedawno stwierdzono niepowodzenie leczenia cytotoksycznego, obejmującego stosowanie irynotekanu oraz u których stan sprawności oceniono na minimum 60 punktów w skali Karnofsky'ego (stan sprawności u większości pacjentów oceniono na ≥ 80 punktów w skali Karnofsky'ego).

Badanie EMR 62 202-007: W tym badaniu randomizowanym porównywano leczenie skojarzone cetuksymabem z irynotekanem (218 pacjentów) do cetuksymabu stosowanego w monoterapii (111 pacjentów).

Badanie IMCL CP02-9923: W tym otwartym badaniu prowadzonym w pojedynczej grupie oceniano leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tych badaniach zestawiono w poniższej tabeli.

Badanie	N	ORR		DCR		PFS (miesiące)		OS (miesiące)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Mediana	95% CI	Mediana	95% CI
Cetuksymab + irynotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuksymab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

CI = przedział ufności; DCR = wskaźnik kontroli choroby (odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby od co najmniej 6 tygodni); ORR = wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową

КОПІЯ ВІРНА

odpowiedzią na leczenie); OS = ogólny czas przeżycia; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby.

Skuteczność cetuksymabu w skojarzeniu z irynotekanem okazała się przewyższać skuteczność cetuksymabu w monoterapii pod względem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR), wskaźnika kontroli choroby (DCR) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W tym badaniu randomizowanym nie wykazano żadnego wpływu na ogólne przeżycia (współczynnik ryzyka 0,91; p = 0,48).

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1
UDP-glukuronozylotransferaza 1A1 (UGT1A1) uczestniczy w dezaktywacji metabolicznej aktywnego metabolitu irynotekanu (SN-38) do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G). Gen kodujący UGT1A1 wykazuje duży polimorfizm, co prowadzi do zmienności międzyosobniczej w zakresie zdolności metabolicznych. Jedna swoista odmiana genu UGT1A1 obejmuje polimorfizm w regionie promotora określany mianem wariantu UGT1A1*28. Wariant ten oraz inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 (np. zespół Criglera-Najjara czy zespół Gilberta) wiążą się ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu. Dane z przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że osoby z zespołem Criglera-Najjara (typu 1 i 2) oraz osoby homozygotyczne pod względem allelu UGT1A1*28 (zespół Gilberta) narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej (3 i 4 stopień nasilenia) w wyniku podawania irynotekanu w umiarkowanych lub dużych dawkach (>150 mg/m^2 pc.). Nie potwierdzono związku pomiędzy genotypem UGT1A1 a występowaniem indukowanej przez irynotekan biegunki.

U pacjentów będących homozygotami pod względem allelu UGT1A1*28 należy stosować zwykłą dawkę początkową irynotekanu. Pacjentów tych należy jednak monitorować pod kątem ewentualnych objawów toksyczności hematologicznej. Zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu należy rozważyć u pacjentów, u których przy poprzednim leczeniu odnotowywano objawy toksyczności hematologicznej. Nie ustalono, o ile należy zmniejszyć dawkę początkową w tej populacji pacjentów, toteż wszelkie modyfikacje dawkowania powinny opierać się na tolerancji leczenia przez pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.4).
Nie ma wystarczających danych, na podstawie których można wyciągnąć jakiekolwiek wnioski na temat przydatności klinicznej genotypowania UGT1A1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Na koniec wlewu dożylnego zalecanej dawki 350 mg/m^{2}pc., średnie szczytowe stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) wyniosły odpowiednio 34 µg/godz./ml i 451 ng/godz./ml. Dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Dystrybucja
W badaniu I fazy z udziałem 60 pacjentów poddanych schematowi dawkowania złożonemu z infuzji dożylnej trwającej 30 minut w dawce od 100 do 750 mg/m^2 co 3 tygodnie, objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej (Vss) wyniosła 157 l/m^2 pc.
W warunkach *in vitro* wiązanie irynotekanu i SN-38 z białkami osocza wynosiło odpowiednio około 65% i 95%.

Biotransformacja
Wyniki bilansu masowego i badań metabolicznych z użyciem irynotekanu znakowanego węglem ^{14}C wykazały, że ponad 50% dawki leku podanego dożylnie wydalane jest w postaci niezmienionej, a czego 33% z kałem poprzez żółć, a 22% ulega wydaleniu w moczu.

КОПІЯ ВІРНА

Każdy z dwóch szlaków metabolicznych dotyczy co najmniej 12% podanej dawki leku:

- Hydroliza przy udziale karboksyloesterazy do czynnego metabolitu SN-38. SN-38 jest eliminowany z organizmu głównie poprzez glukuronidację, a następnie jest wydalany z żółcią i przez nerki (mniej niż 0,5% podanej dawki irynotekanu). Glukuronid SN-38 prawdopodobnie podlega następnie hydrolizie w jelitach.
- Przemiany oksydacyjne z udziałem izoenzymów 3A cytochromu P450 prowadzące do otwarcia zewnętrznego pierścienia piperydynowego z wytworzeniem APC (pochodnej kwasu aminopentanowego) i NPC (pochodnej będącej aminą pierwszorzędową) (patrz punkt 4.5).

W osoczu irynotekan występuje głównie w postaci niezmienionej, następnie w postaci APC, w postaci glukuronidu SN-38 oraz w postaci samego SN-38. Tylko SN-38 wykazuje istotną aktywność cytotoksyczną.

Eliminacja
W badaniu I fazy z udziałem 60 pacjentów poddanych schematowi dawkowania złożonemu z infuzji dożylnej trwającej 30 minut, w dawce od 100 do 750 mg/m^2 co 3 tygodnie, irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji. Średnia wartość klirensu osoczowego wynosiła 15 l/godz./m^2 pc. Średni okres półtrwania produktu leczniczego w osoczu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wyniósł 12 minut, w drugiej fazie – 2,5 godziny, a w fazie końcowej okres półtrwania wyniósł 14,2 godziny. SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji przy średnim okresie półtrwania w końcowej fazie wydalania na poziomie 13,8 godzin

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 do 3 razy powyżej górnej granicy normy, klirens irynotekanu ulega zmniejszniu o około 40%. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m^{2}pc. prowadzi do uzyskania stężenia leku w osoczu porównywalnego ze stężeniem uzyskiwanym u pacjentów z rakiem z prawidłowymi wartościami parametrów czynnościowych wątroby, którym podawano irynotekan w dawce 350 mg/m^2 pc.

Liniowość/nieliniowość
U 148 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, leczonych różnymi schematami i w różnych dawkach, przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyki irynotekanu w ramach badań II fazy. Parametry farmakokinetyczne oszacowane dla modelu trójkompartmentowego były podobne do parametrów stwierdzanych w badaniach I fazy. We wszystkich badaniach wykazano, że ekspozycja na irynotekan (CPT-11) oraz SN-38 wzrasta proporcjonalnie do podawanej dawki CPT-11; farmakokinetyka CPT-11 i SN-38 nie zależy od liczby wcześniejszych cykli ani od schematu podawania produktu leczniczego.

Dane farmakokinetyczno-farmakodynamiczne
Nasilenie głównych działań toksycznych stwierdzanych po podaniu irynotekanu (np. leukoneutropenii i biegunki) jest powiązane z ekspozycją (AUC - pole pod krzywą) na macierzysty irynotekan i jego metabolit SN-38. Stwierdzono znaczące korelacje między nasileniem toksyczności hematologicznej (zmniejszenie liczby białych krwinek i neutrofilów w nadirze) oraz biegunki, a wartościami pola pod krzywą zarówno dla irynotekanu, jak i dla metabolitu SN-38 w monoterapii.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W warunkach *in vitro* wykazano działanie mutagenne irynotekanu i SN-38 w teście aberracji chromosomów na komórkach CHO, jak również *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Nie wykazano jednak działania mutagennego w teście Amesa.

U szczurów, którym podawano lek raz w tygodniu przez 13 tygodni, w maksymalnej dawce 150 mg/m^2 pc. (stanowiącej mniej niż połowę zalecanej dawki u ludzi), podczas 91-tygodniowej

КОПІЯ ВІРНА

obserwacji po zakończeniu leczenia nie stwierdzono występowania nowotworów związanych ze stosowaniem leku.

Badania toksyczności irynotekanu po podaniu pojedynczej dawki i wielokrotnym podaniu przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne dotyczyły układu krwiotwórczego i chłonnego. U psów obserwowano opóźnioną biegunkę związaną z atrofią i ogniskową martwicą błony śluzowej jelit. U psów obserwowano też łysienie.

Objawy te charakteryzowały się nasileniem proporcjonalnym do dawki i były odwracalne.

Rozmnażanie
Irynotekan wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach mniejszych od dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi. U szczurów potomstwo leczonych rodziców z anomaliami zewnętrznymi wykazywało zmniejszoną płodność. Objawu tego nie obserwowano u morfologicznie prawidłowego potomstwa. U ciężarnych samic szczura stwierdzono zmniejszenie masy łożyska, a u potomstwa - zmniejszenie żywotności płodów oraz zwiększenie częstości występowania zaburzeń zachowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)
Kwas mlekowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6 (patrz również punkt 4.2).

6.3 Okres ważności

Okres ważności fiolek przed otwarciem wynosi 3 lata.

Roztwór irynotekanu jest fizycznie i chemicznie stabilny w roztworach infuzyjnych (0,9% (w/v) roztwór chlorku sodu i 5% (w/v) roztwór glukozy) przez okres do 28 dni, przy przechowywaniu w pojemnikach z LDPE lub PWC w temperaturze 5°C lub 25°C, w warunkach ochrony przed światłem. W przypadku ekspozycji na światło, trwałość fizyko-chemiczna wynosi do 3 dni.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Prawidłowo okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temp. od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt nie wymaga specjalnej temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

КОПІЯ ВІРНА

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dla 2 ml
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 5 ml fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym, pomarańczowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dla 5 ml
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 5 ml fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym, czerwonym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dla 15 ml
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 20 ml fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym, pomarańczowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dla 25 ml
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 30 ml fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym, pomarańczowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dla 50 ml
Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 50 ml fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym, pomarańczowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Wielkość opakowań:
2 ml
5 ml
15 ml
25 ml
50 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, podczas przygotowywania i stosowania leku Irinotecan Accord należy zachować ostrożność. Należy korzystać z komory ochronnej oraz nosić rękawice i odzież ochronną. Jeśli nie ma dostępu do komory ochronnej, należy stosować maskę i okulary ochronne.

W przypadku kontaktu produktu Irinotecan Accord lub roztworu do infuzji ze skórą, obszar ten należy natychmiast starannie umyć mydłem i wodą. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi, należy natychmiast spłukać ten obszar wodą.

Przygotowanie roztworu do infuzji
Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych dożylnie, roztwór irynotekanu musi być przygotowywany w warunkach aseptycznych (patrz punkt 6.3).

КОПІЯ ВІРНА

Jeżeli widoczny jest osad w fiolkach lub po rozcieńczeniu, produkt należy usunąć zgodnie ze standardową procedurą dla leków cytotoksycznych.

Należy aseptycznie pobrać wymaganą ilość leku Irinotecan z fiolki przy użyciu skalibrowanej strzykawki i wstrzyknąć do 250 ml worka infuzyjnego lub butelki zawierającej 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy. Uzyskany roztwór do infuzji należy dokładnie wymieszać przez ręczne obracanie.

Usuwanie
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Wszystkie materiały użyte do rozcieńczenia i podania leku powinny zostać usunięte zgodnie z obowiązującymi w danym szpitalu standardowymi procedurami dotyczącymi postępowania z lekami cytostatycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23432

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

23.09.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.04.2021

КОПІЯ ВІРНА