

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2023 ж. «07» \_\_\_\_\_ 02 \_\_\_\_\_  
№N060544, N060545, N060546  
бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

### **1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ**

Иринотекан медак 20 мг/мл, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат.

### **2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ**

#### **2.1 Жалпы сипаттамасы**

Иринотекан гидрохлориді тригидраты

#### **2.2 Сапалық және сандық құрамы**

1 мл концентраттың құрамында

*белсенді зат:* 17.33 мг иринотеканға баламалы 20 мг иринотекан гидрохлориді тригидраты.

Көлемі 2 мл әр құтыда 40 мг иринотекан гидрохлориді тригидраты (40 мг/2 мл) бар.

Көлемі 5 мл әр құтыда 100 мг иринотекан гидрохлориді тригидраты (100мг/5 мл) бар.

Көлемі 15 мл әр құтыда 300 мг иринотекан гидрохлориді тригидраты (300 мг/15 мл) бар.

#### Әсері белгілі қосымша заттар

Сорбитол (Е 420)

Препараттағы сорбитолдың мөлшері 45 мг/мл құрайды.

Натрий

1 құтыдағы натрий мөлшері 1 ммольден (23 мг) азды құрайды.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 бөлімінен қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат.

Мөлдір сары түсті ерітінді.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ**

#### **4.1 Қолданылуы**

- Жергілікті таралған колоректальді обыр
  - 5-фторурацилмен емге жауап бермеген пациенттерде монотерапия режимінде;
  - бұрын химиялық ем алмаған пациенттерде 5-фторурацилмен және фолин қышқылымен біріктірілімде.
- Метастаздық колоректальді обыр
  - бұрын ем алмаған немесе иринотеканды қамтитын ем тиімсіз болған кезде, эпидермалық өсу факторының рецепторын (ЭӨФР) экспрессиялайтын «жабайы» типті KRAS гені бар метастаздық колоректальді обырға шалдыққан пациенттерді емдеу үшін цетуксимабпен біріктірілімде (5.1 бөлімін қараңыз);
  - метастаздық колоректальді обырдың бірінші желілік емінде 5-фторурацилмен, фолин қышқылымен және бевацизумабпен біріктірілімде;

- метастаздық колоректальді обырдың бірінші желілік емінде капецитабинмен және бевацизумабпен немесе бевацизумабсыз біріктірілімде.

## 4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

### Дозалау режимі

Тек ересек пациенттерге арналған.

*Ұсынылатын дозалау режимдері:*

*Бұрын химиялық ем алған пациенттердегі монотерапияда:*

Иринотекан медақтың ұсынылатын дозасы  $350 \text{ мг/м}^2$  құрайды, әр 3 апта сайын 30-дан 90 минутқа дейін вена ішіне инфузия арқылы енгізіледі (4.4 бөлімін қараңыз).

*Бұрын химиялық ем алмаған пациенттерде біріктірілген емде:*

5-фторурацилмен және фолин қышқылымен біріктірілген иринотеканның қауіпсіздігі мен тиімділігі келесі сызба бойынша қолданылған кезде бағаланды (5.1 бөлімін қараңыз):

5-фторурацилмен және фолин қышқылымен біріктірілген иринотекан әр 2 апта сайын: Иринотекан медақтың ұсынылатын дозасы  $180 \text{ мг/м}^2$  құрайды және 30-дан 90 минутқа дейін вена ішіне инфузия арқылы 2 аптада бір рет, содан кейін фолин қышқылы мен 5-фторурацил инфузиясы енгізіледі.

Цетуксимабты енгізу дозалары мен жолдары туралы ақпарат осы препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта берілген. Әдетте, иринотеканды қамтитын химиялық емнің алдыңғы курсындағыдай иринотекан сол дозасы цетуксимабпен біріктірілімде енгізіледі. Иринотеканды цетуксимаб инфузиясы аяқталғаннан кейін 1 сағаттан ерте енгізуге болмайды.

Иринотеканмен біріктірілген бевацизумабты енгізу дозалары мен жолдары туралы ақпарат осы дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта берілген.

Иринотеканмен біріктірілген капецитабинді енгізу дозалары мен жолдары туралы ақпарат 5.1 бөлімінде және осы дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта берілген.

### Дозаны түзету

Иринотеканды барлық жағымсыз құбылыстар NCI-CTC шкаласы бойынша 0 немесе 1-ге дейін қалыпқа келтірілгеннен кейін (Ұлттық онкологиялық институттың жалпы уыттылық критерийлері), сондай-ақ жүргізілген емдеуден туындаған диарея толық кеткеннен кейін енгізу керек.

Келесі инфузиялық енгізуден бұрын иринотекан мен 5-фторурацилдің дозаларын, мүмкіндігінше, осы препараттарды алдыңғы енгізуде байқалған жағымсыз құбылыстардың ең ауыр дәрежесіне сәйкес азайту керек. Осы препараттарды енгізумен байланысты жағымсыз құбылыстар дамығаннан кейін пациенттерді қалпына келуі үшін енгізуді 1-2 аптаға кейінге қалдыру қажет.

Төменде келтірілген жағымсыз құбылыстар дамыған кезде иринотекан және/немесе 5-фторурацил дозаларын 15 – 20% - ға азайту қажет, ол мына жағдайларда қолданылады:

– гематологиялық уыттылық (4 дәрежедегі нейтропения, фебрильді нейтропения [3-4 дәрежедегі нейтропения және 2-4 дәрежедегі қызба], тромбоцитопения және лейкоцитопения (4 дәрежедегі).

– гематологиялық емес уыттылық (3-4 дәрежедегі).

Иринотеканмен біріктірілімде қолданған кезде цетуксимаб дозасын түзету цетуксимабты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес жүргізілуі тиіс.

65 және одан үлкен жастағы пациенттерде иринотеканмен біріктірілімде емдегенде капецитабиннің бастапқы дозасын капецитабинді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес күніне екі рет  $800 \text{ мг/м}^2$  дейін азайту ұсынылады. Иринотеканмен

біріктірілімде қолданған кезде капецитабин дозасын түзету капецитабинді медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес жүргізілуі тиіс.

#### Емдеу ұзақтығы

Иринотеканмен емдеуді ауру объективті үдегенге дейін немесе қолайсыз уыттылық дамығанға дейін жалғастыру керек.

#### **Пациенттердің ерекше топтары**

*Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Монотерапия режимінде:

ДДҰ бойынша жалпы жағдайы  $\leq 2$  пациенттерде иринотеканның бастапқы дозасы қан билирубинінің деңгейі бойынша анықталады, ол қалыптың жоғарғы шегінен үш еседен артық аспауы тиіс:

– Билирубин деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 1.5 есе асатын пациенттерде иринотеканның ұсынылатын дозасы 350 мг/м<sup>2</sup> құрайды.

– Билирубин деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 1.5-3 есе асатын пациенттерде иринотеканның ұсынылатын дозасы 200 мг/м<sup>2</sup> құрайды.

– Билирубин деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 3 еседен асатын пациенттерге иринотекан енгізу **ұсынылмайды** (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Гипербилирубинемиясы және протромбиндік уақыты 50% - дан асатын пациенттерде иринотекан клиренсі төмен (5.2 бөлімін қараңыз), сондықтан гематологиялық уыттылық қаупі артады. Сондықтан ондай пациенттерде барлық қан көрсеткіштеріне апта сайын мониторинг жүргізу қажет.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде иринотеканды басқа препараттармен біріктірілімде қолданылуы туралы деректер жоқ.

#### *Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Пациенттердің осы тобында зерттеулердің болмауына байланысты бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге иринотеканды қолдану ұсынылмайды (4.4 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

#### *Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерде спецификалы фармакокинетикалық зерттеулер жүргізілмеген. Дегенмен, осы жас тобында организмнің биологиялық функцияларының жиірек төмендеуіне байланысты иринотекан дозасын аса мұқият таңдау керек. Бұл жас тобы аса қарқынды бақылауды қажет етуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

#### *Балалар*

Қазіргі уақытта балалардағы иринотеканның қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

#### **Қолдану тәсілі**

Сұйылтылғаннан кейін иринотеканның инфузиялық ерітіндісі шеткері немесе орталық венаға енгізіледі.

*Дәрілік затпен жұмысты бастамас бұрын және оны енгізер алдында қабылдануы тиіс сақтандыру шаралары:*

Иринотекан медак препаратымен жұмыс істегенде ісікке қарсы басқа дәрілермен жұмыс істегендегідей сақ болу керек.

Көзілдірік, бетперде және қолғапты міндетті түрде қолдану керек.

Егер Иринотекан медак концентраты немесе дайындалған инфузиялық ерітіндісі теріге тиіп кетсе, оны дереу сабынмен және сумен мұқият жуу керек. Егер Иринотекан медак

концентраты немесе дайындалған инфузиялық ерітіндісі шырышты қабықтарға тисе, оларды дереу сумен шаю керек.

#### Вена ішіне енгізуге арналған ерітіндіні дайындау

Кез келген басқа инъекциялық дәрілік препараттар сияқты Иринотекан медак инфузиялық ерітіндісін асептикалық жағдайларда дайындау керек (6.4 бөлімін қараңыз).

Егер препараттың құтыларында немесе оны сұйытқаннан кейін қандай да бір шөгінді түзілуі байқалса, препаратты қолдануға болмайды және оны цитоуытты препараттарға арналған стандартты рәсімдерге сәйкес жою керек.

Калибрленген шприц көмегімен инфузиялық ерітінді дайындауға арналған құтыдан Иринотекан медак концентратының қажетті мөлшерін алу қажет және оны инфузияға арналған құрамында 0.9% 250 мл натрий хлориді ерітіндісі немесе 5% глюкоза ерітіндісі бар құтыға немесе контейнерге енгізу керек. Содан кейін инфузияға арналған ерітіндіні қолмен мұқият араластыру керек. Инфузияға арналған ерітіндіні дайындаудың барлық кезеңдері асептика ережелерін сақтай отырып жүргізілуі керек.

#### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- Белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- Ішектің созылмалы қабыну аурулары және/немесе ішектің бітелуі (4.4 бөлімін қараңыз)
- Бала емізу кезеңі (4.4 және 4.6 бөлімдерін қараңыз)
- Билирубин деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 3 еседен астам (4.4 бөлімін қараңыз)
- Сүйек кемігінің ауыр жеткіліксіздігі
- ДДҰ шкаласы бойынша > 2 бағаланған жалпы жай-күй
- Шілтерлі шайқурай препараттарымен бір мезгілде қолданылуы (4.5 бөлімін қараңыз)
- Тірі әлсіреген вакциналармен вакцинация (4.5 бөлімін қараңыз)

Цетуксимабқа, бевацизумабқа немесе капецитабинге қарсы көрсетілімдер туралы ақпарат осы дәрілік препараттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтарда берілген.

#### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары**

Иринотекан медакпен емдеу тек химиялық емнің мамандырылған бөлімшелерінде жүргізілуі керек. Препаратты енгізу ісікке қарсы химиялық ем жүргізуде жеткілікті тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен ғана жүзеге асырылады.

Төменде келтірілген жағдайларда жағымсыз құбылыстардың даму сипаты мен жиілігін ескере отырып, иринотекан күтілетін пайдасы ықтимал емдік қауіптерінен басым болса ғана тағайындалады:

- қауіп факторлары бар пациенттерде, әсіресе ДДҰ шкаласы бойынша жалпы жағдайы 2-ге тең пациенттерде.
- сирек жағдайларда, пациенттер жағымсыз құбылыстарды емдеу бойынша нұсқауларды орындай алмайды деп болжанған кезде (кешеуілдеген диарея дамыған кезде сұйықтықтың көп мөлшерін қабылдаумен бірге диареяны емдеудің ұзықтығы және тез басталу қажеттілігі). Ондай пациенттер үшін стационар жағдайларында қатаң бақылау ұсынылады.

Иринотеканды монотерапия режимінде қолданған кезде оны әдетте 3 аптада бір рет сызба бойынша енгізеді. Алайда, аса мұқият бақылауды қажет ететін пациенттер үшін немесе нейтропения қаупі жоғары пациенттер үшін дәрілік препаратты апта сайын енгізу режимін қарастыруға болады (5.1 бөлімін қараңыз).

#### Кешеуілдеген диарея

Пациенттер кешеуілдеген диарея қауіпі туралы білуі керек, ол келесі енгізуге дейін кез келген уақытта иринотекан енгізілгеннен кейін 24 сағаттан соң немесе одан да көп уақыт ішінде дамуы мүмкін. Иринотекан инфузиясынан кейінгі монотерапияда сұйық нәжістің алғашқы белгілері пайда болғанға дейінгі орташа уақыт 5 күнді құрайды. Пациенттер сұйық нәжістің пайда болғаны туралы дәрігерге тез хабарлауы керек және дереу тиісті емделуді бастауы керек.

Диареяның даму қауіпі жоғары пациенттер – бұл бұрын құрсақ қуысы/кіші жамбас ағзаларына сәулелік ем алған, сондай-ақ ем басталғанға дейін гиперлейкоцитозбен ауыратын адамдар және жалпы жағдайы ДДҰ шкаласы бойынша  $\geq 2$  құрайтындар, сондай-ақ әйелдер. Тиісті емдеу болмаған жағдайда, диарея өмірге қауіп төндіруі мүмкін, әсіресе пациентте нейтропения болған кезде.

Сұйық нәжістің алғашқы белгілері кезінде пациент құрамында электролиттер бар ерітінділердің көп мөлшерін қолдана бастауы керек, сонымен қатар диареяны дереу емдеуді бастау керек. Диареяға қарсы емді тағайындау иринотекан енгізілген бөлімшеде жүзеге асырылады. Ауруханадан шыққаннан кейін пациенттер диарея пайда болған кезде дереу емдеуді бастау үшін дәріханадан тағайындалған дәрілік препараттарды алуы керек. Бұдан өзге, пациенттерге өз дәрігеріне немесе иринотекан енгізілген бөлімшеге диареяның басталғаны туралы хабарлау қажет.

Қазіргі уақытта диареяның ұсынылған емі лоперамидтің жоғары дозаларынан тұрады (4 мг бірінші қабылдауда, содан кейін әр 2 сағат сайын 2 мг). Бұл емді соңғы сұйық нәжістен кейін алғашқы 12 сағат ішінде жалғастыру керек және оны өзгертуге болмайды. Ешбір жағдайда, салданған ішек бітелісінің даму қауіпіне орай, қатарынан 48 сағаттан көп, сондай-ақ 12 сағаттан аз уақыт ішінде лоперамидті осындай дозаларда қабылдауға болмайды.

Диарея ауыр нейтропениямен бір мезгілде дамыған кезде (нейтрофилдер саны  $< 500$  жасуша/мм<sup>3</sup>), диареяны емдеуден басқа, профилактикалық мақсатта әсер ету ауқымы кең антибиотиктерді тағайындау қажет.

Антибиотиктермен емдеуге қосымша, диареяны емдеу үшін ауруханаға жатқызу келесі жағдайларда ұсынылады:

- қызбамен байқалатын диарея
- ауыр диарея (вена ішіне сұйықтық енгізуді талап етеді)
- лоперамидтің жоғары дозаларымен ем басталған соң 48 сағаттан көп уақыт бойы сақталатын диарея.

Тіпті кешеуілдеген диареясы алдыңғы циклдерде болған пациенттерге лоперамидті профилактикалық мақсатта да тағайындауға болмайды.

Ауыр диареясы бар пациенттерге келесі ем курстарында иринотекан дозасын төмендету ұсынылады (4.2 бөлімін қараңыз).

#### *Гематологиялық бұзылулар*

Клиникалық зерттеулерде NCI CTC бойынша 3 және 4 дәрежелі нейтропения жиілігі бұрын жамбас-құрсақ қуысы ағзаларының химиялық емін алған пациенттерде мұндай емдеуден өтпеген пациенттерге қарағанда едәуір жоғары болды. Қан сарысуындағы жалпы билирубиннің бастапқы концентрациясы 1.0 мг/дл немесе одан жоғары пациенттерде де билирубин концентрациясы 1.0 мг/дл-ден төмен пациенттерге қарағанда емнің бірінші курсына 3 немесе 4 дәрежелі нейтропенияның даму ықтималдығы едәуір жоғары болды.

Иринотеканмен ем кезінде апта сайын қанның жалпы талдауын өткізу ұсынылған. Пациенттер нейтропения қауіпі және қызбаның маңызы туралы білуі тиіс. Фебрильді нейтропениясы бар пациенттер (температура  $>38^{\circ}\text{C}$  және нейтрофилдер деңгейі  $\leq 1000$  жасуша/мм<sup>3</sup>) вена ішіне әсер ету ауқымы кең антибиотиктер енгізу үшін шұғыл түрде стационарға жатқызылуы керек.

Ауыр гематологиялық бұзылулары бар пациенттерге препаратты кейіннен енгізгенде иринотеканның дозасын төмендету ұсынылған (4.2 бөлімін қараңыз).

Ауыр диареясы бар пациенттерде инфекция мен гематологиялық уыттылықтың даму қаупі жоғарылағаны байқалды. Ауыр диареясы бар пациенттерде қанның жалпы талдауын жүргізу қажет.

#### *Уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза 1A1 (UGT1A1) генінің белсенділігі төмендеген пациенттер*

Кешеуілдеген UGT1A1-байланысты метаболизмі бар пациенттер, мысалы, Жильбер синдромы бар пациенттер (мысалы, UGT1A1\*28 немесе \*6 аллелі бойынша гомозиготалы) иринотеканмен емдеуден болған ауыр нейтропения мен диареяның даму қаупі жоғары топта тұр.

Бұл қауіп иринотекан дозасының жоғарылауымен артады. Иринотеканның бастапқы дозасының қажетті төмендеуі нақты анықталмағанымен, UGT1A1-байланысты метаболизмі кешеуілдеген пациенттерде, әсіресе 180 мг/м<sup>2</sup>-тан жоғары дозаны қабылдаған пациенттерде немесе әлсіреген пациенттерде иринотеканның бастапқы дозасын төмендету мүмкіндігін қарастырған жөн. Пациенттердің осы тобына арналған препаратты дозалау жөніндегі қолданыстағы клиникалық нұсқауларды ескеру қажет. Препараттың кейінгі дозалары пациенттің емдеуді жеке көтеруіне байланысты арттырылуы мүмкін.

Ауыр нейтропения мен диарея қаупі жоғары пациенттерді анықтау үшін UGT1A1-генотиптеуді қолдануға болады, дегенмен иринотеканды енгізер алдында генотиптеудің клиникалық маңыздылығы белгісіз, өйткені UGT1A1 генінің полиморфизмі иринотеканмен емдеуде байқалатын барлық уыттылықты түсіндірмейді.

#### *Бауыр функциясы бұзылған пациенттер*

Емдеуді бастамас бұрын және Иринотекан медакпен химиялық емнің әр курсы басталмас бұрын бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштеріне талдау жасау қажет.

Билирубин деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 1.5-3 есе асатын пациенттерде апта сайын қан көрсеткіштерін бақылау қажет, өйткені иринотекан клиренсінің төмендеуі пациенттердің осы тобында гематологиялық уыттылық қаупін арттыруы мүмкін (5.2 бөлімін қараңыз). Билирубин деңгейі қалыптың жоғарғы шегінен 3 асатын пациенттерге иринотекан тағайындау бойынша нұсқаулар 4.3 бөлімінде берілген.

#### *Жүрек айну және құсу*

Иринотекан медакты енгізудің алдында құсуға қарсы дәрілермен профилактикалық тағайындау ұсынылады. Жүрек айну мен құсудың жиі жағдайлары хабарланған. Құсуы кешеуілдеген диареямен бірге байқалатын пациенттер әрі қарай емделу үшін мүмкіндігінше тезірек ауруханаға жатқызылуы тиіс.

#### *Жедел холинергиялық синдром*

Жедел холинергиялық синдром туындағанда (ерте диарея және тершендік, іштің түйілуі, миоз және сілекейдің көп өндірілуі сияқты басқа симптомдар), клиникалық қарсы көрсетілімдері жоқ болса, атропин сульфатын (тері астына 0.25 мг) енгізу қажет (4.8 бөлімін қараңыз).

Ұқсас симптомдар иринотекан инфузиясы кезінде немесе ақталғаннан кейін көп ұзамай байқалуы мүмкін және препараттың антихолинэстеразалық белсенділігімен байланысты деп болжанады және иринотеканның жоғарырақ дозаларын енгізгенде жиі кездесуі мүмкін.

Бронх демікпесі бар пациенттерде иринотеканды қолданғанда сақ болу қажет. Жедел және ауыр холинергиялық синдромы бар пациенттерде иринотеканды кейіннен енгізер алдында атропин сульфатын профилактикалық енгізу ұсынылады.

### *Тыныс алу жүйесі тарапынан бұзылулар*

Иринотеканмен емдеу кезінде өкпе инфильтраттары түрінде болатын өкпенің интерстициальді ауруы жиі емес кездеседі. Өкпенің интерстициальді ауруы өліммен аяқталуы мүмкін. Өкпенің интерстициальді ауруы дамуына байланысты болуы мүмкін қауіп факторларына өкпеге уытты әсер ететін дәрілік заттарды, сәулелік емді және колония стимуляциялаушы факторлар қолдану жатады. Қауіп факторлары бар пациенттерде Иринотекан медакпен емдеуге дейін және кезінде тыныс алу жүйесі тарапынан болатын симптомдардың бар-жоғын мұқият қадағалау қажет.

### *Экстравазация*

Иринотекан везикант болмаса да, препараттың тамырдан тыс кеңістікке енуіне жол бермеу үшін сақ болу керек, сонымен қатар енгізу орнын қабыну белгілерінің бар-жоғына тексеру керек. Егер экстравазация туындаса, тамырды тұзды ерітіндімен жуып, зақымдалған жерге мұз басу ұсынылады.

### *Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерде организмнің биологиялық функцияларының, әсіресе бауыр функциясының төмендеу жиілігінің тым жоғарылау себебіне байланысты пациенттердің осы тобында Иринотекан медактың дозалау режимін таңдағанда сақ болу керек (4.2 бөлімін қараңыз).

### *Ішектің созылмалы қабыну аурулары және/немесе ішек бітелісі бар пациенттер*

Иринотекан медак пациенттерге ішек бітелісі жойылғанша тағайындалмауы керек (4.3 бөлімін қараңыз).

### *Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер*

Иринотеканмен ем кезінде қан сарысуындағы креатинин немесе қан мочевинасы азотының жоғарылағаны байқалды. Бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігінің даму жағдайлары байқалды. Бұл көріністерді әдетте инфекциялық асқынулармен немесе жүрек айну, құсу немесе диарея нәтижесінде туындаған сусызданумен байланыстырады. Сондай-ақ, ісік лизисінің синдромына байланысты бүйрек функциясы бұзылуының сирек жағдайлары туралы хабарланған.

### *Сәулелік ем*

Құрсақ қуысы немесе кіші жамбас ағзаларының сәулелік емін бұрын алған пациенттер иринотекан енгізілгеннен кейін миелосупрессияның жоғары қаупіне ұшырайды. Дәрігерлер ауқымды сәулелену (мысалы, сүйек кемігінің 25% астам және иринотекан емі басталғанға дейін 6 аптадан аз уақыт бұрын сәулеленуі) бұрын алған пациенттерді емдегенде ерекше сақ танытуы тиіс. Пациенттердің осы тобы үшін препараттың дозасын түзету қажет болуы мүмкін (4.2 бөлімін қараңыз).

### *Жүрек тарапынан бұзылулар*

Иринотеканмен емнен кейін, ең алдымен, жүректің астарлас ауруы, жүрек ауруларын дамытатын басқа да белгілі қауіп факторлары бар немесе осының алдында цитоуытты химиялық ем алған пациенттерде миокард ишемиясы жағдайлары байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Демек, белгілі қауіп факторлары бар пациенттерді мұқият бақылау қажет, сондай-ақ барлық бақыланатын қауіп факторларының (мысалы, шылым шегу, артериялық гипертензия және гиперлипидемия) азайту үшін шаралар қолдану қажет.

### *Тамырлар тарапынан бұзылулар*

Бұрыннан бар жаңа түзілімдерге қосымша көптеген қауіп факторлары бар пациенттерде тромбоэмболиялық асқынулардың (өкпе артериясының тромбоэмболиясы, веналық

тромбоз және артериялық тромбоземболия) иринотеканды енгізумен байланысы сирек болады.

#### *Өзгелер*

R450 3A4 (CYP3A4) цитохромының қуатты тежегіштерімен (мысалы, кетоконазол) немесе индукторларымен (мысалы, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, апалутамид) иринотеканның бір мезгілде енгізілуі иринотекан метаболизмін өзгертуі мүмкін және одан аулақ болу керек (4.5 бөлімін қараңыз).

Диареямен және/немесе құсумен немесе сепсиспен байланысты сусыздану эпизодтары бар пациенттерде бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің, артериялық гипотензияның немесе қанайналым жеткіліксіздігінің жиі емес жағдайлары байқалды.

#### *Бала туу жасындағы әйелдердегі/ерлердегі контрацепция*

Бала туу жасындағы әйелдерге ем кезінде және иринотеканның потенциалды геноуытты әсеріне байланысты емдеу аяқталғаннан кейін 6 ай ішінде жоғары тиімді контрацепция әдістерін пайдалану ұсынылады.

Жұптары бала тууға қабілетті ер адамдар иринотеканмен емдеу кезінде және иринотеканның потенциалды геноуытты әсерінен ем аяқталғаннан кейін кем дегенде 3 ай ішінде контрацепцияның сенімді әдістерін қолдануы керек (4.6 бөлімін қараңыз).

#### *Бала емізу*

Емшек еметін балаларда жағымсыз реакциялардың даму мүмкіндігіне байланысты иринотеканмен емдеу кезінде бала емізуді тоқтату қажет (4.3 және 4.6 бөлімдерін қараңыз).

#### *Қосымша заттар*

Бұл препараттың құрамында сорбитол бар (2 бөлімін қараңыз). Сорбитол фруктозаның көзі болып табылады. Бұл препаратты тұқым қуалайтын фруктоза жақпаушылығы бар пациенттерге аса қажеттіліксіз тағайындауға болмайды.

Сәбилер мен 2 жасқа дейінгі балаларда диагностикаланбаған ерте тұқым қуалайтын фруктоза жақпаушылығы болуы мүмкін. Вена ішіне енгізілетін препараттар (құрамында сорбитол/фруктоза бар) өмірге қауіпті болуы мүмкін және баламалы ем болмаған кезде аса клиникалық қажеттілік жағдайларын қоспағанда осы жас тобы үшін қарсы көрсетілімде болуы тиіс. Дәрілік препаратты енгізер алдында әрбір пациентте тұқым қуалайтын фруктоза жақпаушылығы симптомдарына қатысты егжей-тегжейлі анамнез жасалуы тиіс.

Бұл препараттың құрамында бір реттік дозада 1 ммольден (23 мг) аз мөлшерде натрий бар, яғни ол іс жүзінде натрийсіз препарат болып саналады.

### **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

*Бір мезгілде қолдануға қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімін қараңыз):*

*Шілтерлі шайқурай:* қан плазмасында иринотеканның SN-38 белсенді метаболиті концентрациясының төмендеуі. Шағын фармакокинетикалық зерттеуде (n = 5), 350 мг/м<sup>2</sup> дозада иринотеканды 900 мг дозада және шілтерлі шайқурайды (*Hypericum perforatum*) бір мезгілде қолданғанда, қан плазмасында иринотеканның SN-38 белсенді метаболиті концентрациясының 42% төмендегені байқалды. Осылайша құрамында шілтерлі шайқурай бар препараттарды иринотеканмен бір мезгілде қолдануға болмайды.

*Тірі әлсіреген вакциналар (мысалы, сары қызбаға қарсы вакцина):* вакцинаға жайылған реакция қауіпі, өліммен аяқталуы мүмкін.

Тірі әлсіреген вакциналармен вакцинация иринотеканмен емдеу кезінде және химиялық ем аяқталғаннан кейін 6 ай ішінде қарсы көрсетілімді. Өлтірілген немесе белсенділігі



жойылған вакциналармен вакцинация жүргізілуі мүмкін; алайда бұндай вакциналарға жауап төмен болуы мүмкін.

*Бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.4 бөлімін қараңыз):*

Иринотеканды P450 3A4 (CYP3A4) цитохромының индукторымен бір мезгілде қолдану иринотекан метаболизміне әсер етуі мүмкін және оны болдырмау керек (4.4 бөлімін қараңыз).

*CYP3A4 және/немесе UGT1A1 айтарлықтай индукциялайтын дәрілік препараттар (мысалы, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин немесе апалутамид):* Иринотекан мен оның SN-38 және SN-38 глюкуронид метаболиттерінің барын азайту және оның фармакодинамикалық әсерлерінің төмендеуі қаупі. Бірнеше зерттеулер CYP3A индукциялайтын құрысуға қарсы дәрілік заттарды (мысалы, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, апалутамид) бір мезгілде қабылдау иринотекан мен оның SN-38 және SN-38 глюкуронид метаболиттерінің азаюына және фармакодинамикалық әсерлерінің төмендеуіне әкелетінін көрсетті. Осы құрысуға қарсы дәрілік препараттардың әсері глюкуронидтің SN-38 және SN-38 AUC 50%-ға және одан да көп төмендеуімен көрініс тапты. P450 3A4 цитохромы ферменттерінің индукциясынан басқа, күшейтілген глюкуронизация мен өттің күшейтілген экскрециясы иринотекан мен оның метаболиттерінің әсерін төмендетуде рөл атқаруы мүмкін. Фенитоинмен бір мезгілде қолдану: цитоуытты препараттардың әсерінен асқазан-ішек жолында фенитоин сіңірілуінің төмендеуі нәтижесінде құрысулардың өршу қаупі.

*CYP3A4 күшті тежегіштері (мысалы, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, протеаза тежегіштері, кларитромицин, эритромицин, телитромицин):* зерттеу кетоконазол мен иринотеканды бір мезгілде қолдану кетоконазолсыз иринотекан емімен салыстырғанда иринотеканның APC негізгі тотығу метаболитінің AUC концентрациясының 87%-ға төмендеуіне және SN-38 басқа метаболитінің AUC 109%-ға жоғарылауына әкелетінін көрсетті.

*UGT1A1 тежегіштері (мысалы, атазанавир, кетоконазол, регорафениб):* иринотеканның SN-38 белсенді метаболитінің жүйелі болуының жоғарылау қаупі. Дәрігерлер осы препараттарды бірге енгізгенде оны ескерулері керек.

*CYP3A4 басқа тежегіштері (мысалы, кризотиниб, идедалисиб):* кризотинибтің немесе идедализибтің иринотекан метаболизмін төмендетуіне байланысты иринотекан ұйттылығының жоғарылау қаупі.

*Сақтықпен қолдану керек:*

*К дәруменінің антагонисттері:* қатерлі жаңа түзілімдер кезінде қан кету және тромбоздық асқынулардың даму қаупінің жоғарылауы. Егер пациентке К дәруменінің антикоагулянттары-антагонисттері көрсетілсе, халықаралық қалыптасқан қатынасты (ХҚҚ) жиірек бақылау қажет.

*Бір мезгілде қолданылуына зейін қойылуы тиісті:*

*Иммунодепрессанттар (мысалы, циклоспорин, такролимус):* лимфопролиферация қаупі бар шамадан тыс иммуносупрессия.

*Жүйке-бұлшықеттік бөгегіштер:* иринотекан және жүйке-бұлшықеттік бөгегіштер арасындағы өзара әрекеттесуін жоққа шығаруға болмайды. Иринотеканның холинэстеразаға қарсы белсенділігі болғандықтан, суксаметонийдің жүйке-бұлшықеттік беріліс блокадасының әсерлері ұзартылуы мүмкін, сондай-ақ деполаризацияламайтын дәрілік препараттардың жүйке-бұлшықет блокадасына қатысты антагонистік өзара әрекеттесу бақылануы мүмкін.

*Басқа біріктірілімдер*

*5-фторурацил/фолин қышқылы:* 5-фторурацилді/фолин қышқылын біріктірілген режимде бір мезгілде қолдану иринотеканның фармакокинетикасына әсер етпейді.

*Бевацизумаб*: дәрілік препараттар арасындығы өзара әрекеттесулер бойынша зерттеу нәтижелері негізінде бевацизумабтың иринотекан фармакокинетикасы мен оның SN-38 белсенді метаболитіне елеулі әсерінің жоқ екені көрсетілді. Алайда, бұл препараттардың фармакологиялық қасиеттеріне байланысты емнің уыттылығын арттыру мүмкіндігін жоққа шығармайды.

*Цетуксимаб*: цетуксимабтың иринотеканның қауіпсіздік бейініне немесе керісінше ықпал ету дәлелдері жоқ.

*Ісікке қарсы дәрілер (5-фторурацилдің дәрі ізашары ретінде флуцитозинді қоса)*: миелосупрессия сияқты иринотеканның жағымсыз реакциялары ұқсас жағымсыз реакция бейіні бар басқа ісікке қарсы дәрілермен ушығуы мүмкін.

#### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

##### Контрацепция

Бала туу жасындағы әйелдерге ем кезінде және иринотеканның потенциалды геноуытты әсеріне байланысты емдеу аяқталғаннан кейін 6 ай ішінде жоғары тиімді контрацепция әдістерін пайдалану ұсынылады (4.4 бөлімін қараңыз).

Жұптары бала тууға қабілетті ер адамдар иринотеканмен емдеу кезінде және иринотеканның потенциалды геноуытты әсерінен ем аяқталғаннан кейін кем дегенде 3 ай ішінде контрацепцияның сенімді әдістерін қолдануы керек (4.4 бөлімін қараңыз).

##### Жүктілік

Жүкті әйелдерде иринотеканды қолдану туралы шектеулі деректер бар.

Жануарларға жүргізілген зерттеулер иринотеканның эмбриоуытты және тератогендік әсері бар екенін көрсетті (5.3 бөлімін қараңыз). Демек жануарларға жүргізілген зерттеулерде алынған нәтижелері мен иринотеканның әсер ету механизмі негізінде, Иринотекан медакты жүктілік кезінде, айқын қажеттілік жағдайларын қоспағанда, қолдануға болмайды. Бала туу жасындағы әйелдер жүктілікті жоққа шығарғанға дейін медак Иринотекан медакпен емдеуді бастамауы керек. Егер жұптарының бірі Иринотекан медакпен емделсе, жүкті болудан аулақ болу керек.

##### Лактация кезеңі

Иринотекан мен оның метаболиттері емшек сүтімен бірге бөлінетінін болжауға мүмкіндік беретін шектеулі деректер бар. Сондықтан емшек еметін балаларда жағымсыз реакциялардың даму мүмкіндігіне байланысты Иринотекан медак бала емізу кезеңінде қарсы көрсетілімді (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

##### Фертильділік

Иринотеканның адамдағы фертильділікке әсері туралы деректер жоқ. Ал иринотеканның жануарлардың фертильділігіне жағымсыз әсерлері құжатпен расталған (5.3 бөлімін қараңыз). Иринотекан медакты қолдануды бастамас бұрын пациенттерге жыныстық жасушаларды консервациялау мүмкіндігі туралы кеңес беру керек.

#### **4.7 Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері**

Иринотекан көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне орташа әсер етеді. Пациенттерді иринотекан енгізілгеннен кейін 24 сағат ішінде пайда болуы мүмкін бас айнарудың немесе көрудің бұзылуы ықтимал дамтыны туралы хабарлау керек. Сондықтан, осы симптомдардың даму ықтималдығына байланысты, Иринотекан медак енгізілгеннен кейін пациенттерге көлік құралдарын басқаруға немесе механизмдермен жұмыс істеуге кеңес берілмейді.

#### **4.8. Жағымсыз реакциялар**

##### *Клиникалық зерттеулер деректері бойынша*

Метастаздық колоректальді обыр клиникалық зерттеулерін жүргізгенде алынған иринотеканмен емнің жағымсыз реакциялары туралы мәліметтер төменде келтірілген.

Иринотеканның жағымсыз реакциялары басқа көрсетілімдер бойынша қолданылған кезде колоректальді обыр кезіндегі жағымсыз реакцияларға ұқсас болады деп күтіледі.

Иринотеканның доза шектейтін ең жиі ( $\geq 1/10$ ) жағымсыз реакцияларына кешеуілдеген диарея (препаратты енгізгеннен кейін кемінде 24 сағаттан соң пайда болатын) және нейтропенияны, анемияны және тромбоцитопенияны қоса алғанда, гематологиялық бұзылулар болып табылады.

Нейтропения уыттылықтың доза шектейтін көрінісі болып табылады. Нейтропения қайтымды және кумуляциялық емес болды; надирдің жету медианасы монотерапияда да, біріктірілген емде де 8 күнді құрады.

Өтпелі жедел холинергиялық синдром өте жиі байқалды, оның ағымы ауыр болды. Негізгі симптомдар ерте диарея, іштің ауыруы, тершеңдік, миоз және сілекейдің көп ағуы болды, олар иринотекан енгізген кезде немесе одан кейін алғашқы 24 сағат ішінде пайда болады. Бұл симптомдар атропин енгізумен басылады (4.4 бөлімін қараңыз).

#### Монотерапия

Иринотеканмен мүмкін немесе ықтимал байланысты деп саналатын төмендегі жағымсыз реакциялар монотерапия режимінде  $350 \text{ мг/м}^2$  дозада енгізілгенде 765 пациентте тіркелді. Әрбір жиілік тобында жағымсыз реакциялар ауырлықтың кему тәртібімен ұсынылған. Кездесу жиілігі келесідей ұсынылған: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), жиі емес ( $\geq 1/1,000 - < 1/100$ ), сирек ( $\geq 1/10,000 - < 1/1,000$ ) және өте сирек ( $< 1/10,000$ ).

#### **Монотерапияда иринотеканды қолданғанда тіркелген жағымсыз реакциялар (әр 3 апта сайын $350 \text{ мг/м}^2$ )**

<b>MedDRA бойынша жүйелік-ағзалық класс</b>	<b>Жиілігі</b>	<b>Жағымсыз реакциялар</b>
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Жиі	Инфекциялар
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Нейтропения
	Өте жиі	Анемия
	Жиі	Тромбоцитопения
	Жиі	Фебрильді нейтропения
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Тәбеттің төмендеуі
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Холинергиялық синдром
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Диарея
	Өте жиі	Құсу
	Өте жиі	Жүрек айну
	Өте жиі	Іштің ауыруы
	Жиі	Іш қату
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Алопеция (қайтымды)
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы бұзылулар	Өте жиі	Шырышты қабықтардың қабынуы
	Өте жиі	Қызба

	Өте жиі	Астения
Зертханалық көрсеткіштер	Жиі	Қан креатининінің жоғарылауы
	Жиі	Трансаминазалардың жоғарылауы (АЛТ және АСТ)
	Жиі	Қан билирубинінің жоғарылауы
	Жиі	Қанның сілтілік фосфатазасының жоғарылауы

*Монотерапиядағы жеке жағымсыз реакциялардың сипаттамасы:*

**Ауыр диарея** диареяны емдеу жөніндегі нұсқауларды орындайтын пациенттердің 20%-ында байқалды. Емнің бағаланатын курстарының ішінде ауыр диарея жағдайлардың 14%-ында байқалды. Алғашқы сұйық нәжіс пайда болғанға дейінгі орташа уақыт иринотеканды енгізгеннен кейін 5 күнді құрады.

Құсуға қарсы дәрілер қабылдаған пациенттердің шамамен 10%-ында **жүрек айну және құсу** ауыр болды.

**Іш қату** пациенттердің 10%-дан азында байқалды.

**Нейтропения** пациенттердің 78.7%-ында байқалды және пациенттердің 22.6%-ында ауыр (нейтрофилдер саны <500 жасуша/мм<sup>3</sup>) болды. Бағаланатын курстардың 18%-ында нейтрофилдер саны нейтрофилдер деңгейі <500 жасуша/мм<sup>3</sup> болатын 7.6% қоса, <1000 жасуша/мм<sup>3</sup> құрады.

Қан көрсеткіштерінің толық қалпына келуі әдетте 22-күні қол жеткізілді.

**Фебрильді нейтропения** курстардың 1.7%-ында пациенттердің 6.2%-ында байқалады.

**Инфекция** эпизодтары пациенттердің шамамен 10.3%-ында (курстардың 2.5%) байқалды және пациенттердің шамамен 5.3%-ында (курстардың 1.1%) ауыр нейтропениямен байланысты болды және екі жағдайда өлімге әкелді.

**Анемия** пациенттердің шамамен 58.7%-ында тіркелді (гемоглобині <8 г/дл 8% пациенттер және гемоглобині <6.5 г/дл 0.9% пациенттер).

**Тромбоцитопения** (<100 000 жасуша/мм<sup>3</sup>) пациенттердің 7.4%-ында тромбоциттер саны ≤ 50 000 жасуша/мм<sup>3</sup> құрайтын курстардың 1.8% -нда пациенттердің 0.9%-ында курстардың 0.2%-ында байқалды.

Қан көрсеткіштерінің қалпына келуі барлық пациенттерде 22-күні қол жеткізілді.

**Жедел холинергиялық синдром.** Өтпелі жедел холинергиялық синдром препаратты монотерапия түрінде қабылдаған пациенттердің 9%-ында байқалды және ағымы ауыр болды.

**Астения** препаратты монотерапия түрінде қабылдаған пациенттердің 10%-дан азында ауыр болды. Иринотеканмен себеп-салдарлық байланыс анықталған жоқ.

Препаратты монотерапия түрінде қабылдаған пациенттердің 12%-ында инфекция және қатарлас ауыр нейтропения болмаған кезде **қызба** байқалды.

**Зертханалық деректер.** Монотерапия режимінде иринотеканмен емдеу кезінде бауырда үдемелі метастаздары жоқ пациенттерде қан сарысуындағы трансаминазалар, сілтілі фосфатаза немесе билирубин деңгейлерінің тиісінше пациенттердің 9.2%, 8.1% және 1.8%-да жеңілден орташаға дейін қысқа мерзімді жоғарылағаны байқалды.

Пациенттердің 7.3%-ында қан сарысуындағы креатинин деңгейінің ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі өткінші жоғарылауы байқалды.

#### Біріктірілген ем

Осы бөлімде егжей-тегжейлі сипатталған жағымсыз реакциялар иринотеканға қатысты. Иринотеканның қауіпсіздік бейініне цетуксимаб эсер ететіні немесе керісінше екендігі туралы ешқандай дәлелдер жоқ. Цетуксимабпен біріктірілімде қолданғанда цетуксимабты

қолдану кезінде күтілетін қосымша жағымсыз реакциялары туралы хабарланды (мысалы, безеу бөртпесі 88%). Цетуксимабпен біріктірілген иринотеканға жағымсыз реакциялар туралы ақпарат алу үшін және де дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысу керек.

Капецитабинмен монотерапияда байқалғандарға немесе капецитабинмен монотерапиямен салыстырғанда жоғары жиілікте байқалғандарға қосымша, иринотеканмен біріктірілімде капецитабин қабылдаған пациенттерде тіркелген жағымсыз дәрілік реакциялар мыналарды қамтиды:

- *барлық ауырлық дәрежесіндегі өте жиі кездесетін жағымсыз реакциялар:* тромбоз/эмболия;
- *барлық ауырлық дәрежесіндегі жиі кездесетін жағымсыз реакциялар:* аса жоғары сезімталдық реакциялары, ишемия/миокард инфарктісі;
- *3 және 4 ауырлық дәрежесіндегі жиі жағымсыз реакциялар:* фебрильді нейтропения.

Капецитабиннің жағымсыз реакциялары туралы толық ақпарат алу үшін капецитабин дәрілік препаратын медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысу қажет.

Капецитабинмен монотерапияда байқалғандарға немесе капецитабинмен монотерапиямен салыстырғанда жоғары жиілікте байқалғандарға қосымша, иринотеканмен және бевацизумабпен біріктірілімде капецитабин қабылдаған пациенттерде тіркелген 3 және 4-дәрежелі жағымсыз реакциялар мыналарды қамтиды:

*3 және 4-дәрежелі жиі жағымсыз реакциялар:* нейтропения, тромбоз/эмболия, артериялық гипертензия және ишемия/миокард инфарктісі. Капецитабин мен бевацизумабтың жағымсыз реакциялары туралы толық ақпарат капецитабин мен бевацизумаб дәрілік препараттарын медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта берілген.

3 дәрежелі артериялық гипертензия иринотеканды/5-фторурацилді/фолин қышқылын болжолды енгізуге бевацизумаб қосумен байланысты негізгі маңызды қауіп болды. Сонымен қатар, осы ем сызбасын қолданғанда бевацизумаб қоспай тек иринотеканды/5-фторурацилді/фолин қышқылын болжолды енгізумен емделген пациенттермен салыстырғанда диарея және 3/4 дәрежелі лейкопения жағдайларының жиілігі біршама өсті. Бевацизумабпен біріктірілген ем кезіндегі жағымсыз реакциялар туралы толық ақпарат алу үшін осы дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысу қажет.

Иринотекан метастаздық колоректальді обыр емінде 5-фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктірілімде зерттелген.

Клиникалық зерттеулерден алынған жағымсыз реакцияларға қатысты қауіпсіздігі туралы деректер MedDRA жүйелік-ағзалық жіктемеге сәйкес қан мен лимфа жүйесі, асқазан-ішек жолы, тері және тері астындағы тіндер тарапынан NCI жіктемесі бойынша иринотеканмен байланысты немесе ықтимал байланысты 3 немесе 4 дәрежелі байқалатын жағымсыз реакцияларды көрсетеді.

Иринотеканмен мүмкін немесе ықтимал байланысты деп саналатын келесі жағымсыз реакциялар 5-фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктірілімде иринотеканды әр 2 апта сайын ұсынылатын 180 мг/м<sup>2</sup> дозада қабылдаған 145 пациентте тіркелді.

<b>Біріктірілген емде иринотеканды қолданғанда тіркелген жағымсыз реакциялар (әр 2 апта сайын 180 мг/м<sup>2</sup>)</b>		
<b>MedDRA бойынша жүйелік-ағзалық класс</b>	<b>Жиілігі</b>	<b>Оңтайлы терминология</b>
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Жиі	Инфекциялар
Қан және лимфа жүйесі тарапынан	Өте жиі	Тромбоцитопения

бұзылулар	Өте жиі	Нейтропения
	Өте жиі	Анемия
	Жиі	Фебрильді нейтропения
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Тәбеттің төмендеуі
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Холинергиялық синдром
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Диарея
	Өте жиі	Құсу
	Өте жиі	Жүрек айну
	Жиі	Іштің ауыруы
	Жиі	Іш қату
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Алоpecia (қайтымды)
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы бұзылулар	Өте жиі	Шырышты қабықтардың қабынуы
	Өте жиі	Астения
	Жиі	Қызба
Зертханалық көрсеткіштер	Өте жиі	Трансаминазалардың жоғарылауы (АЛТ және АСТ)
	Өте жиі	Қандағы билирубиннің жоғарылауы
	Өте жиі	Қандағы сілтілік фосфатазаның жоғарылауы

*Біріктірілген ем кезінде жеке жағымсыз реакциялардың сипаттамасы:*

**Ауыр диарея** диареяны емдеу жөніндегі нұсқауларды орындайтын пациенттердің 13.1%-ында байқалды. Бағаланатын курстардың ішінде ауыр диарея жағдайлардың 3.9%-ында байқалды.

**Жүрек айну мен құсу** дамуының төмен жиілігі байқалды (сәйкесінше пациенттердің 2.1% және 2.8%).

Пациенттердің 3.4%-ында иринотекан және/немесе лоперамид қолдануға байланысты **іш қату** жағдайлары байқалды.

**Нейтропения** пациенттердің 82.5%-ында байқалды және пациенттердің 9.8%-ында ауыр (нейтрофилдер саны  $<500$  жасуша/мм<sup>3</sup>) болды. Емнің бағаланатын курстарының ішінде 67.3% жағдайда нейтрофилдер саны  $<1000$  жасуша/мм<sup>3</sup> құрады, оның ішінде 2.7% нейтрофилдер саны  $<500$  жасуша/мм<sup>3</sup>. Нейтрофилдер санының толық қалпына келуіне әдетте 7-8 күн ішінде қол жеткізілді.

**Фебрильді нейтропения** пациенттердің 3.4%-ында курстардың 0.9%-ында байқалды.

**Инфекция** эпизодтары пациенттердің шамамен 2%-ында (курстардың 0.5%) байқалды және пациенттердің шамамен 2.1%-ында (курстардың 0.5%) ауыр нейтропениямен байланысты болды және бір жағдайда өлімге әкелді.

**Анемия** пациенттердің шамамен 97.2%-ында тіркелді (гемоглобині <8 г/дл 2.1% пациенттерде).

**Тромбоцитопения** (<100 000 жасуша/мм<sup>3</sup>) пациенттердің 32.6%-ында курстардың 21.8%-ында байқалды. Ауыр тромбоцитопения (<50 000 жасуша/мм<sup>3</sup>) байқалған жоқ.

**Жедел холинергиялық синдром.** Препаратты біріктірілген ем түрінде қабылдаған пациенттердің 1.4%-ында ауыр өтпелі жедел холинергиялық синдром байқалды.

**Астения** біріктірілген ем алатын пациенттердің 6.2%-дан азында ауыр болды. Ирриноканмен себеп-салдарлық байланыс анықталған жоқ.

Препаратты біріктірілген ем түрінде қабылдаған пациенттердің 6.2%-ында инфекция және қатарлас ауыр нейтропения болмаған кезде **қызба** байқалды.

**Зертханалық деректер.** Біріктірілген ем кезінде қан сарысуындағы АЛТ, АСТ, сілтілі фосфатаза немесе билирубин деңгейінің өтпелі 1 немесе 2 дәрежелі жоғарылауы тиісінше бауырда үдемелі метастаздары жоқ пациенттердің 15%, 11%, 11% және 10% -нда байқалды. 3-дәрежедегі өткінші жоғарылауы тиісінше пациенттердің 0 %, 0 %, 0% және 1%-да байқалды. Сарысуда АЛТ, АСТ, сілтілі фосфатаза немесе билирубин деңгейінің өтпелі 4-дәрежелі жоғарылау жағдайлары байқалған жоқ.

Амилаза және/немесе липаза деңгейінің жоғарылауы өте сирек хабарланды.

Негізінен диареямен және құсумен байланысты гипокалиемия мен гипонатриемияның сирек жағдайлары туралы хабарланды.

Ирриноканды енгізудің апталық режимінде клиникалық зерттеулер деректері бойынша тіркелген басқа жағымсыз реакциялар

Ирринокан бойынша клиникалық зерттеулерде осы дәрілік препаратпен байланысты басқа жағымсыз реакциялар туралы хабарланды: ауырсыну, сепсис, тік ішек пен анус аймағының бұзылуы, асқазан-ішек жолының кандидозды инфекциясы, гипомагниемия, бөртпе, тері көріністері, жүрістің бұзылуы, сананың шатасуы, бас ауыруы, естен тану, ысыну, брадикардия, несеп шығару жолдарының инфекциялары, кеуденің ауыруы, гамма-глутамилтрансферазаның жоғарылауы, экстравазация, ісік лизисі синдромы, жүрек-қан тамырлық асқынулар (стенокардия, жүректің тоқтауы, миокард инфарктісі, миокард ишемиясы, шеткері тамырлардың бұзылуы, қан тамырларының бұзылуы), тромбоэмболиялық асқынулар (артериялық тромбоз, инсульт, цереброваскулярлық бұзылулар, терең веналар тромбозы, шеткері эмболия, өкпе артериясының тромбоэмболиясы, тромбофлебит, тромбоз және кенеттен болған өлім) (4.4 бөлімін қараңыз).

*Постмаркетингтік бақылауларға сәйкес*

Постмаркетингтік кезеңдегі жағымсыз реакциялардың жиілігі белгісіз (қолда бар мәліметтер негізінде бағалау мүмкін емес).

MedDRA бойынша жүйелік-ағзалық класс	Жағымсыз реакциялар
Инфекциялық және паразиттік аурулар	<ul style="list-style-type: none"><li>• Жалғанжарғақшалы колит, олардың біреуі бактериологиялық түрде расталды (<i>Clostridium difficile</i>)</li><li>• Сепсис</li><li>• Зең инфекциялары*</li><li>• Вирустық инфекциялар†</li></ul>
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	<ul style="list-style-type: none"><li>• Антитромбоциттік антиденелермен байқалатын тромбоцитопения</li></ul>

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аса жоғары сезімталдық</li> <li>• Анафилаксиялық реакциялар</li> </ul>
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сусыздану (диарея мен құсу салдарынан)</li> <li>• Гиповолемия</li> </ul>
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сөйлеудің бұзылуы, әдетте өтпелі сипатта, кейбір жағдайларда иринотекан инфузиясы кезінде немесе одан кейін көп ұзамай байқалатын холинергиялық синдроммен байланысты болды</li> <li>• Парестезия</li> <li>• Бұлшықеттердің еріксіз жиырылуы</li> </ul>
Жүрек тарапынан бұзылулар	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипертензия (инфузия кезінде немесе одан кейін)</li> <li>• Жүрек-қантамыр жеткіліксіздігі †</li> </ul>
Тамырлар тарапынан бұзылулар	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гипотензия †</li> </ul>
Тыныс алу, кеуде және көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Иринотеканмен емдеу кезінде өкпенің инфильтрациясымен көрінетін өкпенің интерстициальді аурулары жиі емес кездеседі; ендігу сияқты ерте көріністер туралы хабарланды (4.4 бөлімін қараңыз).</li> <li>• Диспноэ (4.4 бөлімін қараңыз)</li> <li>• Ықылық</li> </ul>
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ішек бітелісі</li> <li>• Сондай-ақ алдыңғы колитсіз ішек бітелісі туралы хабарланды</li> <li>• Мегаколон</li> <li>• Асқазан-ішектен қан кетулер</li> <li>• Колит; кейбір жағдайларда колит ойықжаралардың пайда болуымен, қан кетумен, ішек бітелісімен немесе инфекциямен асқынды.</li> <li>• Тифлит</li> <li>• Ишемиялық колит</li> <li>• Ойықжаралы колит</li> <li>• Ұйқыбез ферменттерінің симптоматикалық</li> </ul>



	немесе симптомсыз жоғарылауы • Ішек тесілуі
Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	• Стеатогепатит • Бауыр стеатозы
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	• Тері реакциясы
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	• Құрысулар
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	• Бүйрек функциясының бұзылуы және бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі, әдетте, инфекцияланған пациенттерде және/немесе асқазан-ішектің ауыр уыттылығына байланысты титықтаған пациенттерде ‡ • Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі ‡
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы бұзылулар	• Инфузия орнындағы реакциялар
Зертханалық көрсеткіштер	• Амилазаның жоғарылауы • Липазаның жоғарылауы • Гипокалиемия • Гипонатриемия, негізінен диарея мен құсумен байланысты • Трансаминазалардың жоғарылауы (мысалы, АСТ және АЛТ) бауырда үдемелі метастаздар болмаған кезде өте сирек дамиды.

\* - Мысалы, *Pneumocystis jirovecii* пневмониясы, бронх-өкпе аспергиллезі, жүйелік кандидоз.

† - Мысалы, белдемелі герпес, тұмау, В гепатитінің реактивациясы, цитомегаловирустық колит.

‡ - Диареямен және/немесе құсумен немесе сепсиспен байланысты сусыздану эпизодтары орын алған пациенттерде бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің, артериялық гипотензияның немесе жүрек-қантамырлық жеткіліксіздіктің жиі емес жағдайлары байқалды.

#### Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың (ДП) «пайда–қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» РМК <https://www.ndda.kz>

#### 4.9. Артық дозалану

*Симптомдары*

Иринотеканның дозасын ұсынылған емдік дозадан шамамен екі есе асатын дозада енгізілгендегі артық дозалану жағдайлары туралы хабарланды, бұл өлімге әкелуі мүмкін. Ең елеулі жағымсыз реакциялар ауыр нейтропения және ауыр диарея болды.

*Емі*

Иринотеканның антидоты белгісіз. Диарея салдарынан сусыздануды болдырмау және кез келген инфекциялық асқынуларды емдеу үшін ең жоғарғы демеуші емді қамтамасыз ету керек.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

### 5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Өсімдік алкалоидтары және табиғи тектес басқа да препараттар. Топоизомераза 1 тежегіштері (TOP1). Иринотекан.

АТХ коды: L01CE02

#### Әсер ету механизмі

*Эксперименттік деректер:*

Иринотекан – бұл камптотециннің жартылай синтетикалық туындысы. Бұл ДНҚ-топоизомераза I спецификалық тежегіші ретінде әсер ететін ісікке қарсы дәрі. Ол карбоксилэстеразамен тіндердің көпшілігінде, анықталуы бойынша, тазартылған I топоизомеразадағы иринотеканнан белсендірек және тышқан мен адам жасушаларының бірнеше желісіне қатысты иринотеканнан цитоуыттырақ болатын SN-38 метаболитіне дейін метаболизденеді. SN-38 метаболитімен немесе иринотеканның ДНҚ-топоизомераза I тежеуі ДНҚ репликациялық айрығын бөгейтін және цитоуыттылыққа жауап беретін біртүзбекті ДНҚ зақымдануын туындатады. Осы цитоуытты белсенділіктің уақытқа тәуелді және S фазасына спецификалы екені анықталған.

SN-38 метаболиті және иринотекан елеулі дәрежеде көптеген дәрілік төзімділікті (КДТ) туындататын Р-гликопротеинмен танылатыны және доксорубин мен винбластинге төзімді жасуша желілеріне қатысты цитоуытты белсенділіктерін танытатыны *in vitro* анықталмаған.

Оның үстіне, иринотеканның тышқандардағы ісік үлгілеріне қатысты (P03 ұйқыбез түтігінің аденокарциномасы, MA16/C сүтбез аденокарциномасы, C38 және C51 тоқ ішек аденокарциномасы) және адам ксенотрансплантаттарына қатысты (Co-4 тоқ ішек аденокарциномасы, Mx-1 сүтбез аденокарциномасы, ST-15 және SC-16 асқазан аденокарциномасы) *in vivo* ісікке қарсы кең ауқымды белсенділігі бар. Иринотекан көптеген дәрілік төзімділікті туындататын Р-гликопротеинді экспрессиялайтын ісіктерге (винкрестин мен доксорубинге төзімді P388 лейкоздар) қатысты да белсенді.

*Фармакодинамикалық әсерлері*

Ісікке қарсы белсенділігіне қарамастан, иринотеканның өте маңызды фармакологиялық әсері ацетилхолинэстеразаны бәсеңдету болып табылады.

*Клиникалық деректері*

***Метастаздық колоректальді обырдың біріктірілген емінің бірінші желісінде***

***5-фторурацил/фолин қышқылымен біріктірілген ем***

III фазадағы зерттеу метастаздық колоректальді обыры бар бұрын емделмеген 385 пациентті қамтыды. Пациенттер химиялық емді әрбір 2 апта сайынғы сызба бойынша (4.2 бөлімін қараңыз) немесе апта сайынғы сызба бойынша алды. «Әр 2 апта сайын» сызбасында иринотеканды 180 мг/м<sup>2</sup> дозада енгізгеннен кейін 1-күні фолин қышқылының 2 сағаттық венаішілік инфузия түрінде 200 мг/м<sup>2</sup> дозада және 5-фторурацилдің венаішілік болжос түрінде 400 мг/м<sup>2</sup> дозада артынан 22 сағаттық венаішілік инфузия бойы 600 мг/м<sup>2</sup> дозада енгізу арқылы инфузиясы жүргізіледі. 2-күні фолин қышқылы мен 5-фторурацил сол дозада енгізіледі. Препараттарды енгізу екі апта сайын қайталанатын. Апталық сызбада иринотеканды 80 мг/м<sup>2</sup> дозада енгізгеннен кейін фолин қышқылының 2 сағаттық венаішілік инфузия түрінде 500 мг м<sup>2</sup> дозада, содан кейін 5-фторурацилдің 24 сағаттық

венаішілік инфузия түрінде 2300 мг/м<sup>2</sup> дозада инфузиясы жүргізіледі. Препараттарды енгізу әр апта сайын 6 аптадан астам бойы қайталанады.

Жоғарыда сипатталған екі сызба бойынша біріктірілген ем зерттеулерінде иринотеканның тиімділігі емделген 198 пациентте бағаланды.

	Біріктірілген режимдер (n = 198)		Апталық режим (n = 50)		Екі апталық режим (n = 148)	
	Иринотекан + 5-ФУ/ФҚ	5-ФУ/ФҚ	Иринотекан + 5-ФУ/ФҚ	5-ФУ/ФҚ	Иринотекан + 5-ФУ/ФҚ	5-ФУ/ФҚ
Жауап деңгейі [%]	40.8*	23.1*	51.2*	28.6*	37.5*	21.6*
р мәні	< 0.001		0.045		0.005	
Үдеуге дейінгі медиана [айлар]	6.7	4.4	7.2	6.5	6.5	3.7
р мәні	< 0.001		NS		0.001	
Жауаптың ұзақтық медианасы [айлар]	9.3	8.8	8.9	6.7	9.3	9.5
р мәні	NS		0.043		NS	
Жауаптың және тұрақтанудың ұзақтық медианасы [айлар]	8.6	6.2	8.3	6.7	8.5	5.6
р мәні	< 0.001		NS		0.003	
Аурудың объективті үдеуіне дейінгі медиана [айлар]	5.3	3.8	5.4	5.0	5.1	3.0
р мәні	0.0014		NS		< 0.001	
Өміршеңдік медианасы [айлар]	16.8	14.0	19.2	14.1	15.6	13.0
р мәні	0.028		NS		0.041	
*топ хаттамасына сәйкес; 5-ФУ = 5-фторурацил; ФҚ = фолин қышқылы; NS = айырмашылықтар сенімді емес						

Емнің апта сайынғы сызбасы кезінде ауыр диарея жиілігі иринотеканды 5-фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде 44.4% және тек 5-фторурацил/фолин қышқылын қабылдаған пациенттерде 25.6% құрады. Ауыр нейтропения жиілігі (нейтрофилдер саны <500 жасуша/мм<sup>3</sup>) иринотеканды 5-фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктірілімде алған пациенттерде 5.8% және тек 5-фторурацил/фолин қышқылын қабылдаған пациенттерде 2.4% құрады.

Сонымен қатар, аурудың объективті үдеуіне дейінгі уақыт медианасы фторурацил/фолин қышқылын иринотеканмен біріктіріп қабылдаған топта тек фторурацил/фолин қышқылын (p = 0.046) қабылдаған топқа қарағанда едәуір ұзағырақ болды.

ІІІ фазадағы осы зерттеуде өмір сапасы EORTC QLQ C30 сауалнама парағын пайдалана отырып бағаланды. Жалпы жағдайдың нашарлауына дейінгі уақыт иринотекан топтарында үнемі ұзағырақ болды. Ғаламдық денсаулық /өмір сапасы динамикасы біріктірілген ем тобында айтарлықтай маңызды болмаса да, біршама жақсырақ болды,

иринотеканмен біріктірілімдегі ем тиімділігі өмір сапасына зиян келтірместен қол жеткізуге болатынын көрсетті.

#### *Бевацизумабпен біріктірілімде*

III фазадағы рандомизацияланған салыстырмалы жасырын белсенді бақыланатын клиникалық зерттеу барысында иринотеканмен/5-фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктірілген бевацизумаб колоректальді метастаздық обырдың бірінші желілік емі ретінде қолданылды (AVF2107g зерттеуі). Бевацизумабты иринотекан/5-фторурацил/фолин қышқылы біріктіріліміне қосу жалпы өміршеңдік көрсеткішінің статистикалық маңызды өсуіне әкелді. Жалпы өміршеңдік деңгейі бойынша бағаланатын клиникалық пайда пациенттердің жасына, жынысына, функциялық статусына, бастапқы ісіктің орналасуына, зақымдалған ағзалар санына және метастаздық аурудың ұзақтығына байланысты барлық бұрын анықталған қосалқы топтарында байқалды.

Бевацизумаб препараты бойынша қосымша ақпарат осы дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта берілген.

AVF2107g зерттеуіндегі тиімділік нәтижелері төмендегі кестеде жинақталған.

	1-топ Иринотекан /5-ФУ/ФҚ / плацебо	2 топ Иринотекан/5-ФУ/ФҚ / бевацизумаб <sup>a</sup>
Пациенттер саны	411	402
Жалпы өміршеңдік		
<i>Медиана [айлар]</i>	15.6	20.3
<i>95% сенімділік аралығы</i>	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
<i>Қауіптер қатынасы <sup>b</sup></i>		0.660
<i>p мәні</i>		0.00004
Үдеусіз өміршеңдік		
<i>Медиана [айлар]</i>	6.2	10.6
<i>Қауіптер қатынасы <sup>b</sup></i>		0.54
<i>p мәні</i>		< 0.0001
Жалпы жауап деңгейі		
<i>Көрсеткіш [%]</i>	34.8	44.8
<i>95% сенімділік аралығы</i>	30.2 – 39.6	39.9 – 49.8
<i>p мәні</i>		0.0036
Жауап ұзақтығы		
<i>Медиана [айлар]</i>	7.1	10.4
<i>25 – 75 Перцентиль [айлар]</i>	4.7 – 11.8	6.7 – 15.0
<sup>a</sup> 5 мг/кг әр 2 апта сайын; <sup>b</sup> бақылау тобына қатысты.		

#### *Цетуксимабпен біріктірілген емде*

EMR 62 202 013 зерттеуі: метастаздық ауруын бұрын емдемеген метастаздық колоректальді обыры бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген осы рандомизацияланған зерттеуде цетуксимаб пен иринотеканның біріктірілімі және цетуксимабсыз сол бір еммен бірге 5-фторурацилді/фолин қышқылын инфузиялық енгізу (599 пациент) салыстырылды. KRAS статусын анықтаудан өткен пациенттер тобындағы жабайы типті KRAS ісіктері бар пациенттердің үлесі 64%-ды құрады.

Осы зерттеуде алынған тиімділігі туралы мәліметтер төмендегі кестеде келтірілген:

Деректер/статистика	Барлық пациенттер		Жабайы типті KRAS бар пациенттер	
	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
Объективті жауаптар деңгейі (толық немесе ішінара жауап беретін пациенттер)				
95% СА	46.9 (42.9, 51.0)	38.7 (34.8, 42.8)	59.3 (51.6, 66.7)	43.2 (35.8, 50.9)
<i>p мәні</i>	0.0038		0.0025	
Үдеусіз өміршеңдік уақыты				
<i>Қауіптер қатынасы (95% СА)</i>	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
<i>p мәні</i>	0.0479		0.0167	
<i>СА = сенімділік аралығы, FOLFIRI = иринотекан плюс инфузиялық 5-ФУ/ФК</i>				

### *Капецитабинмен біріктірілген емде*

III фазадағы рандомизацияланған бақыланатын зерттеудің (CAIRO) деректері метастаздық колоректальді обыры бар пациенттерді емдеу үшін бірінші желідегі иринотеканмен біріктілімде әрбір 3 апта сайын 2 апта бойы 1000 мг/м<sup>2</sup> бастапқы дозасымен капецитабинді пайдалануға болатынын растайды. 820 пациент жүйелі сызба бойынша (n = 410) немесе біріктірілген режимде (n = 410) ем алу үшін рандомизацияланған. Жүйелі ем екінші желідегі иринотеканмен (1-күні 350 мг / м<sup>2</sup>) бірге бірінші желідегі капецитабинмен (14 күн бойы күніне екі рет 1250 мг/м<sup>2</sup>) және үшінші желідегі капецитабиннің (14 күн бойы күніне екі рет 1000 мг/м<sup>2</sup>) оксалиплатинмен (1-күні 130 мг/м<sup>2</sup>) біріктірілімімен емдеуден тұрды. Біріктірілген режим иринотеканмен (бірінші күні 250 мг/м<sup>2</sup>) [XELIRI] біріктірілімде бірінші желідегі капецитабинмен (14 күн бойы күніне екі рет 1000 мг/м<sup>2</sup>) және екінші желідегі капецитабиннің (14 күн бойы күніне екі рет 1000 мг/м<sup>2</sup>) оксалиплатинмен (1-күні 130 мг/м<sup>2</sup>) біріктірілімімен емдеуден тұрды. Барлық емдеу курстары 3 апта аралығымен жүргізілді. Бірінші желідегі емдеуді жалғастыру ниеті бар топта үдеусіз өміршеңдік медианасы капецитабинмен монотерапия режимі үшін 5.8 айды (95% СА, 5.1-6.2 айды) және XELIRI режимі үшін 7.8 айды (95% СА, 7.0-8.3 айды) (p = 0,0002) құрады.

II фазадағы көпорталықты рандомизацияланған бақыланатын зерттеудің аралық талдау деректері (AIO KRK 0604) метастаздық колоректальді обыры бар пациенттердің бірінші желілік емі үшін иринотеканмен және бевацизумабпен біріктірілімде әр 3 апта сайын 2 апта бойы 800 мг/м<sup>2</sup> бастапқы дозасымен капецитабинді пайдалануды қолдайды.

115 пациент иринотеканмен (XELIRI) және бевацизумабпен біріктірілген капецитабинмен емдеу үшін рандомизацияланды: капецитабин (екі апта ішінде күніне екі рет 800 мг/м<sup>2</sup>, соңынан 7 күндік тынығу кезеңімен), иринотекан (30 минуттық инфузия түрінде 1-күні әр 3 апта сайын 200 мг/м<sup>2</sup>) және бевацизумаб (әр 3 апта сайын 1-күні 30-дан 90 минутқа дейінгі инфузия түрінде 7.5 мг /кг); жалпы алғанда 118 пациент оксалиплатинмен және бевацизумабпен біріктірілген капецитабинмен емдеу үшін рандомизацияланды: капецитабин (1000 мг/м<sup>2</sup> екі апта ішінде күніне екі рет, соңынан 7 күндік тынығу кезеңімен), оксалиплатин (2 сағаттық инфузия түрінде 1-күні әр 3 апта сайын 130 мг/м<sup>2</sup>) және бевацизумаб (әр 3 апта сайын 1-күні 30-дан 90 минутқа дейінгі инфузия түрінде 7.5 мг/кг).

Емдеуді жалғастыру ниеті бар пациенттер тобында 6 айдан кейін үдеусіз өміршеңдік XELIRI плюс бевацизумаб тобында 80%, ал XELOX плюс бевацизумаб тобында 74% құрады. Жалпы жауаптар жиілігі (толық жауап плюс ішінара жауап) 47%-бен салыстырғанда (XELIRI плюс бевацизумаб) 45% (XELOX плюс бевацизумаб) құрады.

**Метастаздық колоректальді обырдың бірінші желілік еміне арналған монотерапия ретінде**

II/III фазадағы клиникалық зерттеулер 5-фторурацилмен емдеуге жауап бермеген метастаздық колоректальді обыры бар 980-ден астам пациентті қосумен жүргізілді. Иринотекан әр 3 апта сайын енгізілді. Иринотеканның тиімділігі зерттеуге енгізген кезде 5-фторурацил емінде құжатпен расталған үдеуі бар 765 пациентте бағаланды.

III фазадағы зерттеу	Ең жақсы паллиативті еммен салыстырғандағы иринотекан (ЕПМ)			5-фторурацилмен (5-ФУ) салыстырғандағы иринотекан		
	Иринотекан	ЕПМ	p мәні	Иринотекан	5-ФУ	p мәні
Пациенттер саны	183	90		127	129	
6 айдан кейінгі YӨ [%]	қе	қе		33.5	26.7	0.03
12 айдан кейінгі өміршеңдік [%]	36.2	13.8	0.0001	44.8	32.4	0.0351
Өміршеңдік медианасы [айлар]	9.2	6.5	0.0001	10.8	8.5	0.0351

YӨ = аурудың үдеуінсіз өміршеңдік; қе = қатысты емес

Иринотеканды әр 3 апта сайынғы сызба бойынша қабылдаған 455 пациентті қамтитын II фазадағы зерттеулерде 6 айдан кейінгі үдеусіз өміршеңдік 30% құрады, ал өміршеңдік медианасы 9 айды құрады. Үдеуге дейінгі медиана 18 аптаны құрады.

Бұдан басқа II фазадағы салыстырылмайтын зерттеулер иринотеканды апта сайынғы сызба бойынша қатарынан 4 апта бойы 90 минут бойы вена ішіне инфузия түрінде енгізілетін 125 мг/м<sup>2</sup> дозада, кейін 2 апталық тынығумен қабылдаған 304 пациенттерді қосу арқылы жүргізілді. Бұл зерттеулерде үдеуге дейінгі медиана 17 аптаны, ал өміршеңдік медианасы 10 айды құрады.

Қауіпсіздігінің ұқсас бейіні иринотеканды әрбір 3 апта сайын енгізу сызбасымен салыстырғанда 125 мг/м<sup>2</sup> бастапқы дозасында 193 пациентте апта сайын емдеу сызбасы кезінде байқалды. Сұйық нәжіс басталуының медианасы 11-күнге келді.

*Иринотекан қосылған цитоуытты емнің тиімсіздігінен кейін цетуксимабпен біріктірілімде*

Цетуксимабты иринотеканмен біріктірілімде қолдану тиімділігі екі клиникалық зерттеуде зерттелді. Иринотеканмен химиялық емге жауап бермеген және Карновский статусы кемінде 60% болған, бірақ олардың көпшілігінде Карновский статусы  $\geq 80\%$  болған, эпидермалық өсу факторы рецепторын (ЭӨФР) экспрессиялайтын метастаздық колоректальді обыры бар барлығы 356 пациент біріктірілген емді қабылдады.

EMR 62 202-007 зерттеуі: бұл рандомизацияланған зерттеуде цетуксимаб пен иринотеканның біріктірілімі (218 пациент) цетуксимабтың монотерапиясымен (111 пациент) салыстырылды.

IMCL CP02-9923 зерттеуі: Бір топты қамтитын бұл ашық зерттеуде 138 пациентте біріктірілген ем зерттелді.

Зерттеудің тиімділігі туралы деректер төмендегі кестеде келтірілді.

Зерттеу	n	ОЖЖ	АБД	YӨ (айлар)	ЖӨ (айлар)
---------	---	-----	-----	------------	------------

		n [%]	95% СА	n [%]	95% СА	орташа	95% СА	орташа	95% СА
Цетуксимаб + иринотекан									
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
СА = сенімділік аралығы; АБД = ауруларды бақылау деңгейі (толық жауабы, ішінара жауабы бар немесе кемінде 6 апта бойы тұрақты ауырған пациенттер); ОЖЖ = объективті жауап жиілігі (толық немесе ішінара жауабы бар пациенттер); ЖӨ = жалпы өміршеңдік; ҮӨ = үдеусіз өміршеңдік									

Цетуксимабты иринотеканмен біріктірудің тиімділігі объективті жауап жиілігі (ОЖЖ), ауруды бақылау деңгейі (АБД) және үдеусіз өміршеңдік (ҮӨ) тұрғысынан цетуксимаб монотерапиясының тиімділігінен асып түсті. Рандомизацияланған зерттеуде жалпы өміршеңдікке ешқандай әсері бары көрсетілмеді (қауіптер қатынасы 0.91,  $p = 0.48$ ).

## 5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

### Сіңірілуі

Ұсынылатын 350 мг/м<sup>2</sup> доза инфузиясының соңында қан плазмасындағы иринотекан мен SN-38 метаболитінің орташа ең жоғарғы концентрациялары, тиісінше, 7.7 мкг/мл және 56 нг/мл құрады, ал қисық астындағы ауданының (AUC) орташа мәндері, тиісінше, 34 мкг•сағ./мл және 451 нг•сағ./мл құрады. Әдетте, SN-38 метаболиті үшін фармакокинетикалық параметрлерінің елеулі дербесаралық өзгергіштігі білінеді.

### Таралуы

Әр үш апта сайын 100-ден 750 мг/м<sup>2</sup> дейінгі дозада иринотеканның 30 минуттық венаішілік инфузия сызбасы бойынша ем қабылдаған 60 пациенттің қатысуымен I фазадағы зерттеуде тепе-теңдік жағдайындағы таралу көлемі ( $V_{ss}$ ) 157 л/м<sup>2</sup> құрады.

*In vitro* қан плазмасы ақуыздарымен иринотеканның және оның SN-38 метаболитінің байланысуы, тиісінше, 65% және 95% құрады.

### Биотрансформациясы

<sup>14</sup>C изотобымен таңбаланған белсенді затты қолданумен масса мен метаболизм арақатынастарын зерттеу иринотеканның вена ішіне енгізілетін дозасының 50%-дан астамы өзгермеген күйде, 33% - ы нәжіспен, негізінен өтпен және 22%-ы несеппен бірге шығарылатынын көрсетті.

Екі метаболизм жолының әрқайсысы арқылы, кем дегенде, 12% доза шығарылады:

- Карбоксилэстеразамен белсенді SN-38 метаболитіне гидролиздену. SN-38, ең алдымен, глюкурондану жолымен, ал артынан өтпен және несеппен бірге (иринотекан дозасының 0.5%-дан азы) шығарылады. Ізінше SN-38 глюкурониді, ықтималды түрде, ішекте гидролизге ұшырайды.
- APC (аминопентан қышқылы туындысы) метаболиті және NPC (аминнің бастапқы туындысы) метаболиті түзілуімен пиперидин сыртқы сақинасының ашылуына алып келетін P450 3A4 цитохромы ферменттеріне тәуелді тотығу.
- Қан плазмасындағы өзгермеген иринотекан концентрациясы ауқымды, оның ізінде APC, SN-38 глюкурониді және SN-38 бар. Тек SN-38 елеулі цитоуытты белсенділікке ие.

### Элиминациясы

Иринотеканның әр 3 апта сайын 100-ден 750 мг/м<sup>2</sup> дейінгі дозада 30 минуттық вена ішіне инфузиясы түрінде дозалау режимі бар 60 пациенттің қатысуымен жүргізілген I фазадағы зерттеуде иринотекан екіфазалы немесе үшфазалы шығару бейінін көрсетті. Қан плазмасынан орташа клиренсі 15 л/сағ./м<sup>2</sup>, ал таралу көлемі тепе-тең жағдайда (V<sub>ss</sub>) 157 л/м<sup>2</sup> құрады. Үшфазалы үлгісінің бірінші фазасында қан плазмасынан орташа жартылай шығарылу кезеңі 12 минутты, екінші фазасында 2.5 сағатты, ал соңғы фазасының жартылай шығарылу кезеңі 14.2 сағатты құрады. 13.8 сағат орташа соңғы жартылай шығарылу кезеңімен SN-38 метаболиті шығарылуының екіфазалы бейіні көрсетілді. Қалыптың жоғарғы шегінен 1.5-3 есе асатын билирубинемиясы бар пациенттерде иринотекан клиренсі шамамен 40% төмендеген. Аталған пациенттерде 200 мг/м<sup>2</sup> дозада иринотекан қолдану бауыр функциясының көрсеткіштері қалыпты пациенттерде препаратты 350 мг/м<sup>2</sup> дозада қолдану кезіндегісімен салыстырылатын қан плазмасындағы дәрілік препарат концентрациясына жетуіне алып келеді.

#### *Дозаға тәуелділігі/тәуелсіздігі*

II фазадағы зерттеулерде иринотеканның популяциялық фармакокинетикалық талдауы метастаздық колоректальді обыры бар, әртүрлі сызбаларда және әртүрлі дәрілік дозаларда ем қабылдаған 148 пациентте жүргізілді. Үшкомпонентті үлгінің көмегімен бағаланған фармакокинетикалық параметрлер I фазадағы зерттеулерде байқалғандарға ұқсас болды. Барлық зерттеулер көрсеткендей, организмде иринотекан мен SN-38 болуы енгізілген иринотекан дозасына пропорциялы түрде жоғарылайды; олардың фармакокинетикасы алдыңғы курстардың санына және қолдану режиміне тәуелді емес.

#### *Фармакокинетикалық-фармакодинамикалық тәуелділік*

Иринотеканмен емдегенде уыттылықтың негізгі түрлерінің (оның ішінде, нейтропения және диарея) айқындығы бастапқы дәрілік препарат және SN-38 метаболиті үшін фармакокинетикалық қисық астындағы ауданмен (AUC) байланысты. Елеулі өзара байланыстар гематологиялық уыттылықтың (лейкоциттердің, әсіресе нейтрофилдер санының ең төменгі деңгейге дейін түсуі) немесе диареяның қарқындылығы мен монотерапия кезінде иринотекан және SN-38 метаболиті үшін AUC мәндері арасында байқалды.

#### *Уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза 1A1 (UGT1A1) генінің белсенділігі төмендеген пациенттер:*

Уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза 1A1 (UGT1A1) иринотеканның SN-38 (SN-38G) белсенді метаболиті белсенділігінің SN-38 белсенді емес глюкуронидіне дейін метаболизмдік жойылуына қатысады. UGT1A1 гені жоғары полиморфты болып табылады, метаболизм белсенділігінің жеке өзгергіштігіне әкеледі. Ең жақсы сипатталған UGT1A1 генетикалық аллельдері UGT1A1\*28 және UGT1A1\*6 болып табылады. Бұл аллельдер және UGT1A1 экспрессиясының басқа туа біткен ақаулары (мысалы, Жильбер синдромы және Криглер-Надзар синдромы) осы фермент белсенділігінің төмендеуімен байланысты. Баяу UGT1A1-байланысты метаболизмі бар пациенттерде (мысалы, UGT1A1\*28 немесе \*6 аллелі бойынша гомозиготалы) иринотекан енгізілгеннен кейін SN-38 жинақталуына байланысты нейтропения және диарея сияқты ауыр жағымсыз реакциялардың жоғары қаупіне ұшырайды. Бірнеше метаанализдер деректеріне сәйкес, ауыр жағымсыз реакциялар қаупі иринотеканды >180 мг/м<sup>2</sup> дозада қабылдайтын пациенттерде жоғары (4.4 бөлімін қараңыз).

Ауыр нейтропения мен диарея қаупі жоғары пациенттерді анықтау үшін UGT1A1 генотиптеуін қолдануға болады. UGT1A1\* 28 бойынша гомозиготалы Еуропа, Африка, Таяу Шығыс және Латын Америкасы халықтары арасында 8-20% жиілікте кездеседі. \*6 аллелі бұл популяцияларда жоқ. Шығыс Азия халықтарында \*28/\*28 жиілігі шамамен 1-4%, \*6/\*28 үшін 3-8% және \*6/\*6 үшін 2-6% құрайды. Орталық және Оңтүстік Азия халықтары арасында \*28/\*28 жиілігі шамамен 17%, \*6/\*28 үшін 4% және \*6/\*6 үшін 0.2% құрайды.



### **5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

*In vitro* зерттеуде қытай атжалманының аналық безінің (ҚАА) жасушаларындағы хромосомалық аберрация тестінде және *in vivo* зерттеу тышқандарына жүргізілген микроядролық тестіде иринотекан мен SN-38 мутагендік қасиеттерінің бар екендігі көрсетілген. Дегенмен, Эймс тестінде мутагендік потенциал болмады.

Егеуқұйрықтарда 13 апта бойы 150 мг/м<sup>2</sup> ең жоғарғы дозада иринотеканды апта сайын енгізгенде (бұл адамдарға ұсынылған дозаның жартысынан азы) ем аяқталғаннан кейін 91 апта ішінде жүргізілген емдеуден туындаған ісіктер табылған жоқ.

Бір рет немесе бірнеше рет енгізілгендегі иринотеканның уыттылығы зерттеулері тышқандарға, егеуқұйрықтарға және иттерге жүргізілді. Негізгі уытты әсер қантамыр мен лимфа жүйесіне әсер етті. Иттерде ішектің шырышты қабығының атрофиясымен және ошақталған некрозымен байқалатын кешеуілдеген диарея тіркелді. Сондай-ақ, иттерде алопеция байқалды. Бұл әсерлер дозаға тәуелді және қайтымды болды.

#### Репродукциялық функция

Иринотекан адам үшін емдік дозаларға қарағанда төменірек дозаларда егеуқұйрықтар мен үй қояндарына тератогенді әсер етті. Иринотекан алған егеуқұйрықтардан туған төлдерінде фертильділіктің төмендеуін туындатқан сыртқы аномалиялар болды, бұл морфологиялық тұрғыдан қалыпты егеуқұйрық төлдерінде байқалмады. Буаз егеуқұйрықтарда плацента салмағының төмендегені, ал олардың ұрпақтарында – ұрық өміршеңдігінің төмендегені және мінез-құлық аномалиясының жиілегені байқалды.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ**

### **6.1 Қосымша заттардың тізбесі**

Сүт қышқылы

Натрий гидроксиді (рН 3.5 дейін жеткізу үшін),

Сорбитол (Е 420)

Инъекцияға арналған су

### **6.2. Үйлесімсіздігі**

Бұл дәрілік препаратты 4.2 бөлімінде атап келтірілгендерді қоспағанда, басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

### **6.3. Жарамдылық мерзімі**

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **6.4. Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

Жарықтан қорғалған жерде 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Мұздатып қатыруға болмайды.

Жарықтан қорғау үшін құтыны картон қаптамада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

#### Сұйылтылған дәрілік препарат (инфузияға арналған ерітінді)

0,9% натрий хлориді ерітіндісінде немесе 5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтылғаннан кейін, бөлме температурасында (шамамен 25°C) және қоршаған жарық жағдайында 6 сағатқа дейін немесе төмен температурада (шамамен 2°C - 8°C) 48 сағатқа дейін химиялық және физикалық тұрақтылық көрсетілді.

Микробиологиялық тұрғыдан сұйылтылған препарат дереу қолданылуы тиіс. Егер препарат дереу пайдаланылмаса, сақтау ұзақтығы мен шарттары медициналық қызметкерлер жауапкершілігінде болады және әдетте бөлме температурасында 6 сағаттан немесе 2 – 8°C температурада 24 сағаттан аспайды, егер сұйырту стандартты емес асептикалық жағдайларда жүргізілген болса.

### **6.5. Шығарылу түрі және қаптамасы**

2 мл (40 мг), 5 мл (100 мг) және 15 мл (300 мг) препараттан инертті фторополимер жабыны бар, бромбутил тығынмен тығындалған және қорғаныш қалпақшасы бар алюминий қалпақшамен нығыздалып жабылған күңгірт шыны құтыға салынады.

Құтыларға поливинилхлоридтен жасалған қорғағыш жылу ұстағыш үлбір жапсырылған.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

2 мл (40 мг), 5 мл (100 мг) және 15 мл (300 мг) препараттан инертті фторополимер жабыны бар, бромбутил тығынмен тығындалған және қорғаныш қалпақшасы бар алюминий қалпақшамен нығыздалып жабылған күңгірт шыны құтыға салынады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

### **6.6 Пайдаланылмаған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары.**

Препараттың құтысы тек бір рет қолдануға арналған.

Кез келген пайдаланылмаған дәрілік препарат немесе қалдықтар жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

### **6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

медак ГмбХ

Театерштрассе, 6 22880 Ведель, Германия

Телефон: +49 4103 8006-0

Факс: +49 4103 8006-100

Электронды пошта: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

### **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«медак фарма» ЖШС, Алматы, 050060, Гагарин даң-лы 309, 55-кеңсе, тел./факс: +7 727

3912706, e-mail: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)

## **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ:**

ҚР-ДЗ-5№019999, ҚР-ДЗ-5№020001, ҚР-ДЗ-5№020000

## **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН**

Бірінші тіркеу күні: 09.07.2013

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: 03.07.2018

## **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады <http://www.ndda.kz>