

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ВІЗИРИН
(VISIRIN)

Склад:

діюча речовина: irinotecan;

1 мл розчину містить іринотекану гідрохлориду тригідрату 20 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від безбарвного до злегка жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Іринотекан. Код АТХ L01X X19.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Іринотекан – антинеопластичний засіб, напівсинтетична похідна камптотецину – алкалоїду камптотеки гострої (*Camptotheca acuminata*), специфічний інгібітор топоізомерази I.

Іринотекан і його активний метаболіт SN-38 зв'язуються з комплексом “топоізомераза I – ДНК” і запобігають реплікації цих одноланцюгових послідовностей. За результатами останніх досліджень встановлено, що цитотоксичність іринотекану пов'язана з ушкодженням дволанцюгової ДНК у процесі її синтезу, коли фермент реплікації взаємодіє з четвертинним комплексом, утвореним топоізомеразою I, ДНК та іринотеканом або SN-38.

Іринотекан є водорозчинним попередником ліпофільного метаболіту SN-38. SN-38 утворюється з іринотекану шляхом опосередкованого карбонатного зв'язування між камптотецином та дипіперидиновим бічним ланцюгом. Як інгібітор топоізомерази I, виділеної з ліній пухлин людини та гризунів, SN-38 приблизно в 1 000 разів потужніший, ніж іринотекан. Аналіз цитотоксичності *in vitro* свідчить, що потужність SN-38 порівняно з іринотеканом варіює від 2 до 2000. Однак площа під кривою співвідношення “концентрація/час” (AUC) у плазмі у SN-38 становить 2 – 8 % від такої у іринотекану. І іринотекан, і SN-38 існують в активній лактонній та неактивній гідроксильній аніонній формі. Між цими формами існує рН-залежна рівновага. При цьому кисла рН прискорює утворення лактону, тоді як лужна рН прискорює утворення гідроксильної аніонної форми.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенної інфузії в людини концентрація іринотекану у плазмі крові знижується мультиекспоненційно, при цьому середнє значення періоду напіввиведення становить 6 годин. Середнє значення періоду напіввиведення SN-38 становить 10 годин. Середні значення періоду напіввиведення лактонної та гідроксильної аніонної форми іринотекану та SN-38 подібні таким у іринотекану і SN-38 в цілому, оскільки ці форми перебувають у рівновазі.

У діапазоні доз 50 – 350 мг/м² площа під кривою “концентрація/час” (AUC) іринотекану збільшується лінійно та дозозалежно; AUC SN-38 збільшується повільніше, ніж підвищується доза. Максимальна концентрація SN-38 досягається через 1 годину після закінчення 90-хвилинної інфузії іринотекану.

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

Метаболічне перетворення іринотекану в активний метаболіт SN-38 опосередковане ферментом карбоксилестеразою і відбувається у печінці. Надалі SN-38 утворює глюкуронідний метаболіт шляхом кон'югації. SN-38-глюкуронід має 1/50 – 1/100

цитотоксичної активності SN-38 при аналізі на двох лініях клітин *in vitro*. Розподіл іринотекану в людини не повністю вивчено. Екскреція іринотекану з сечею становить 11 – 20 %, SN-38 – менше 1 %, SN-38-глюкуроніду – 3 %. Кумулятивна екскреція іринотекану і його метаболітів (SN-38 і SN-38-глюкуроніду) з жовчю і сечею протягом 48 годин після введення іринотекану коливається від 25 % (100 мг/м²) до 50 % (300 мг/м²).

Фармакокінетика в окремих популяціях

Особи літнього віку. Дослідження не виявили різниці фармакокінетики іринотекану, SN-38 і SN-38-глюкуроніду в осіб літнього віку і осіб віком до 65 років. Кінцевий термін напіврозпаду іринотекану в осіб віком до 65 років становив 5,5 години, а в осіб віком понад 65 років – 6 годин. AUC₀₋₂₄ SN-38 у пацієнтів віком понад 65 років була на 11 % вище, ніж у пацієнтів молодшого віку. Ця різниця не була статистично достовірною.

Стать. Фармакокінетика іринотекану не залежить від статі.

Раса. Особливості фармакокінетики іринотекану у пацієнтів різних рас не досліджували.

Печінкова недостатність. Кліренс іринотекану знижується у пацієнтів з порушеннями функцій печінки, при цьому концентрації SN-38 зростають. Вираженість цього ефекту залежить від ступеня порушень функцій печінки, визначеного шляхом оцінки концентрацій загального білірубину і трансаміназ у сироватці крові.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком:

- у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) та фолінієвою кислотою (ФК) – для пацієнтів, які не отримували попередньої хіміотерапії для лікування поширеного захворювання;
- монотерапія – для пацієнтів, у яких лікування із застосуванням 5-фторурацилу було неефективним.

Іринотекан у комбінації з цетуксимабом показаний для лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з диким типом гена KRAS, що супроводжується посиленою експресією рецептора епідермального фактора росту (РЕФР), які раніше не отримували хіміотерапію, або після неефективної цитотоксичної терапії, яка включала іринотекан.

Іринотекан у комбінації з 5-фторурацилом, фолінієвою кислотою та бевацизумабом показаний для лікування метастатичного раку товстої і прямої кишки як терапія першої лінії.

У комбінації з капецитабіном (з додаванням бевацизумабу або без нього) іринотекан застосовують як першу лінію терапії пацієнтам із метастатичним колоректальним раком.

Протипоказання.

- Хронічні запальні захворювання кишечника та/або обструкція кишечника (див. розділ «Особливості застосування»);
- підвищена чутливість до іринотекану гідрохлориду або до інших інгредієнтів лікарського засобу;
- період вагітності або годування груддю;
- гіпербілірубінемія (рівень білірубину в крові у 3 рази перевищує верхню межу норми);
- виражене пригнічення кістково-мозкового кровотворення;
- загальний стан пацієнта > 2 (за класифікацією ВООЗ);
- тяжка нейтропенія (менше $1,5 \times 10^9$ /л);
- сумісне застосування з препаратами звіробою продірявленого;
- застосування живих атенуйованих вакцин;

У разі комбінованого лікування з цетуксимабом, бевацизумабом або капецитабіном – додаткові протипоказання до застосування, наведені в інструкціях для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Особливі заходи безпеки.

Під час приготування та введення іринотекану слід бути обережними та користуватися окулярами, маскою та рукавичками. Якщо концентрат або приготовлений розчин для інфузій потрапив на шкіру, його слід негайно повністю змити водою з милом. Якщо концентрат або приготовлений розчин для інфузій потрапив на слизові оболонки, їх слід негайно промити водою.

Знищення

Усі матеріали, що використовувалися для розведення і введення лікарського засобу, слід знищити відповідно до стандартних процедур для цитостатиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане одночасне застосування нижченаведених лікарських засобів із препаратом Візирин (див. розділ «Протипоказання»).

Живі атенуйовані вакцини (наприклад, вакцина проти жовтої лихоманки): Ризик генералізованої реакції на вакцини, можливо летальний. Протипоказане одночасне застосування іринотекану (irinotecan) під час лікування або протягом 6 місяців після припинення хіміотерапії. Можна вводити вбиті або інактивовані вакцини; однак реакція на такі вакцини може бути зменшена.

Звіробій: Зниження активного метаболіту іринотекану, SN-38, рівня плазми. У невеликому фармакокінетичному дослідженні (n=5), в якому одночасно вводили іринотекан 350 мг/м² із звіробоєм (*Nuregicum perforatum*) 900 мг, зниження активного метаболіту іринотекану, SN-38, плазми на 42 % концентрацій. Як результат, звіробій не можна вводити з іринотеканом.

Не рекомендовано одночасне застосування нижченаведених лікарських засобів із препаратом Візирин.

Одночасне введення іринотекану з сильними інгібіторами або індукторами цитохрому P450 3A4 (CYP3A4) може змінити метаболізм іринотекану, і його слід уникати (див. Розділ «Особливості застосування»):

Лікарські засоби, що є сильними індукторами CYP3A4 або UGT1A1: (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн або апалутамід):

Слід дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори (наприклад кетоконазол) або індуктори (наприклад рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн) метаболізму лікарських препаратів через цитохром P450 3A4.

Результати декількох досліджень продемонстрували, що одночасне застосування протисудомних препаратів-індукторів CYP3A (наприклад карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн) знижує рівень експозиції іринотекану, SN-38 та SN-38-глюкуроніду і призводить до зменшення фармакодинамічного ефекту. Дія таких протисудомних препаратів полягала у зниженні AUC SN-38 та SN-38-глюкуроніду на 50 % або навіть більше. Крім індукції цитохрому P450 3A, зниження рівня експозиції іринотекану та його метаболітів може бути зумовлене також посиленою глюкуронізацією та більш інтенсивним виведенням з жовчю.

Необхідно з обережністю призначати лікування *антиконвульсантами*, що не індують ферменти, принаймні протягом 1 тижня до початку застосування іринотекану.

Кліренс іринотекану значно знижений у пацієнтів, котрі застосовують комбіновану терапію *кетоназолом*, зумовлюючи підвищення концентрації SN-38. Застосування кетоназолу варто припинити за 1 тиждень до початку терапії іринотеканом і не призначати його під час терапії іринотеканом.

Фенітоїн – можливе загострення судом внаслідок зниження інтенсивності поглинання фенітоїну у травному тракті під впливом цитотоксичного препарату або посилення токсичності внаслідок зростання інтенсивності метаболічного перетворення під впливом фенітоїну.

Сильні інгібітори CYP3A4 (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори протеази, кларитроміцин, еритроміцин, телітроміцин).

У результаті дослідження було встановлено, що одночасне застосування кетоконазолу призводило до зниження AUC метаболіту APC на 87 %, а AUC метаболіту SN-38 знижувалася на 109 % порівняно з застосуванням іринотекану як монотерапії.

Інгібітори UGT1A1 (наприклад, атазанавір, кетоконазол, регорафеніб).

Одночасне застосування атазанавіру сульфату, інгібітора CYP3A4 і UGT1A1, може підвищувати системну концентрацію SN-38, активного метаболіту іринотекану. Лікарям слід враховувати цю обставину при одночасному призначенні цього препарату.

Інші інгібітори CYP3A4 (наприклад, кризотиніб, іделалізіб).

Ризик збільшення токсичності іринотекану внаслідок зниження його метаболізму при одночасному застосуванні з кризотинібом або іделалізібом.

Нижченаведені лікарські засоби застосовувати разом з препаратом Візирин слід з обережністю.

У зв'язку з підвищенням ризику виникнення тромбозів пацієнтам з пухлинними захворюваннями часто застосовують антикоагулянти. При наявності показань до призначення антикоагулянтів-антагоністів вітаміну К необхідно частіше, ніж зазвичай, контролювати показник МНВ (міжнародне нормалізоване відношення). Це пов'язано з вузьким терапевтичним діапазоном цих препаратів, високою індивідуальною варіабельністю показників тромбогенності крові та можливістю взаємодії антикоагулянтів для внутрішнього застосування і протиракових хімотерапевтичних препаратів.

Імунодепресанти (наприклад, циклоспорин, такролімус) – через ризик надмірного пригнічення імунної системи з ризиком розвитку проліферації лімфоцитів.

Блокатори нейром'язової взаємодії: не можна виключити взаємодію між іринотеканом і блокаторами нервово-м'язової передачі. Оскільки іринотекан має антихолінестеразну активність, можливе збільшення тривалості нервово-м'язової блокади при застосуванні суксаметонію, також можлива антагоністична взаємодія щодо нервово-м'язової передачі при одночасному застосуванні з недеполяризуювальними міорелаксантами.

Інші комбінації.

Такі побічні ефекти іринотекану, як мієлосупресія і діарея, можуть посилюватися іншими протипухлинними засобами (включаючи флуцитозин як проліки 5-фторурацилу), що мають подібний профіль побічних ефектів.

Застосування дексаметазону як антиеметичного засобу підвищує імовірність розвитку лімфоцитопенії, однак значних опортуністичних інфекцій і специфічних ускладнень, характерних для лімфоцитопенії, не виникало.

При застосуванні іринотекану у хворих на цукровий діабет або при зниженні толерантності до глюкози відзначали гіперглікемію. Можливий розвиток гіперглікемії у деяких пацієнтів внаслідок застосування дексаметазону як антиеметичного засобу.

Проносні засоби, які застосовують протягом терапії іринотеканом, можуть погіршити переносимість препарату або збільшити ступень тяжкості діареї.

Іринотекан може спричинити розвиток вторинної дегідратації внаслідок блювання або діареї, у зв'язку з чим може виникнути необхідність у відміні сечогінних засобів під час лікування іринотеканом або при вираженому блюванні чи діареї.

Взаємодії, характерні для всіх цитотоксичних препаратів.

Відомості про вплив цетуксимабу на профіль безпечності іринотекану або про аналогічний вплив іринотекану на цетуксимаб відсутні.

Бевацизумаб. Результати специфічного дослідження взаємодії між лікарськими засобами не продемонстрували значного впливу бевацизумабу на фармакокінетику іринотекану та його активного метаболіту 8M-38. Однак це не виключає підвищення токсичності внаслідок їхніх фармакологічних властивостей.

5-фторурацил/ фолінова кислота. Одночасне застосування 5-ФУ/ФК у складі комбінованої терапії не змінює фармакокінетику іринотекану.

Особливості застосування.

Інфузію іринотекану гідрохлориду слід проводити лише у спеціалізованих закладах, де проводять цитотоксичну хіміотерапію, та тільки під контролем лікаря, який має досвід застосування хіміотерапії в онкології.

Враховуючи характер і частоту побічних ефектів, іринотекану гідрохлорид треба призначати лише у випадках, коли очікувана користь переважатиме можливий ризик:

- для лікування пацієнтів з наявністю фактора ризику, зокрема з загальним статусом 2 (за шкалою ВООЗ);
- у поодиноких випадках, коли пацієнти не дотримуються рекомендацій щодо запобігання виникненню побічних ефектів (зокрема при необхідності негайної та тривалої антидіарейної терапії разом з підвищеним вживанням рідини). Такі пацієнти потребують ретельного клінічного контролю.

Відстрочена діарея

Пацієнтам слід повідомити про ризик появи відстроченої діареї, яка може виникати більш ніж через 24 години після введення іринотекану та в будь-який час перед наступним циклом. При лікуванні у режимі монотерапії медіанний час розвитку першого епізоду рідких випорожнень становив 5 днів з моменту введення препарату. Пацієнтам необхідно негайно повідомити лікаря про частоту таких епізодів і розпочати відповідне лікування.

До групи підвищеного ризику розвитку діареї належать: пацієнти, які раніше отримували променеви терапію на ділянку черевної порожнини і таза; пацієнти, у яких раніше відзначався гіперлейкоцитоз, а також хворі із загальним тяжким станом (загальний стан > 2 за класифікацією ВООЗ); пацієнти жіночої статі. Якщо діарею не лікувати належним чином, вона може стати загрозливою для життя, особливо у випадках, коли діарея супроводжується нейтропенією.

При появі першого епізоду рідкого випорожнення пацієнту необхідно призначити часте пиття рідини, що містить електроліти, і негайно провести відповідну протидіарейну терапію. Рекомендована протидіарейна терапія включає лоперамід у високих дозах (4 мг на перший прийом, потім по 2 мг кожні 2 години). Цю терапію слід продовжувати ще протягом 12 годин після останнього епізоду рідкого випорожнення, але не більше 48 годин – через ризик паралітичної кишкової непрохідності. Схема лікування не підлягає модифікаціям. Після виписки з лікарні пацієнту слід отримати призначені препарати, щоб мати можливість почати лікування діареї одразу після її виникнення. Крім того, пацієнти повинні повідомити про виникнення діареї свого лікаря з відділення, в якому пацієнту вводили Візирин. При діареї, що супроводжується нейтропенією (кількість нейтрофілів менше 0,5 г/л), крім антидіарейних препаратів, з профілактичною метою призначають антибіотики широкого спектра дії.

Крім випадків застосування антибіотикотерапії, необхідна госпіталізація для лікування діареї в таких ситуаціях: діарея, що супроводжується пропасницею; тяжка діарея (що потребує внутрішньовенної гідратації); діарея, що триває більше 48 годин, незважаючи на високодозову терапію лоперамідом.

Лоперамід не слід призначати з профілактичною метою навіть тим пацієнтам, у яких пізня діарея вже мала місце у попередніх циклах лікування. Пацієнтам, у яких відзначалася тяжка діарея, у наступних циклах лікування рекомендується зменшити дозу іринотекану. Рекомендована доза препарату – 125 мг/м², яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 90 хвилин 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів, після чого слід зробити перерву на 2 тижні.

У пацієнтів з тяжкою діареєю існує підвищений ризик розвитку інфекційних захворювань і токсичного впливу на систему крові. У таких пацієнтів рекомендується регулярно проводити повний аналіз крові.

Розлади з боку системи крові.

У клінічних дослідженнях частота нейтропенії 3–4 ступеня відповідно до Шкали оцінки загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку США (NCI CTC) була значно вищою у пацієнтів, яким раніше проводили опромінення органів малого таза/ черевної порожнини, порівняно з пацієнтами, які такого опромінення не отримували. Пацієнти з

початковим рівнем загального сироваткового білірубіну 1,0 мг/дл або більше також мали значно вищу імовірність виникнення нейтропенії 3–4 ступеня під час першого циклу терапії порівняно з пацієнтами, у яких рівень білірубіну був менше 1,0 мг/дл.

Протягом лікування іринотеканом рекомендується щотижнево проводити повний аналіз крові. Нейтропенію, що супроводжується пропасницею (температура > 38 °С та кількість нейтрофілів 1 г/л), необхідно терміново лікувати у медичному закладі за допомогою внутрішньовенного введення антибіотиків широкого спектра дії.

Пацієнтам, які мали тяжкі побічні реакції з боку системи крові, при наступному введенні іринотекану рекомендується зменшити його дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів з діареєю тяжкого ступеня підвищується ризик розвитку інфекцій та проявів гематологічної токсичності. Таким пацієнтам необхідно проводити клінічний аналіз крові.

Печінкова недостатність.

Дослідження функції печінки слід здійснювати перед початком терапії та перед кожним наступним циклом. У пацієнтів з концентрацією загального білірубіну в сироватці крові, що в 1,5–3 рази вище за верхню межу норми, необхідно щотижня проводити повний аналіз крові через зниження кліренсу іринотекану (див. розділ «Фармакокінетика») і, отже, підвищення ризику гематотоксичності. Лікарський засіб не можна призначати пацієнтам, у яких рівень білірубіну перевищує верхню межу норми більше як у 3 рази (див. розділ «Протипоказання»).

Нудота і блювання.

Перед кожним введенням іринотекану рекомендується профілактичне лікування протиблювотними засобами. При застосуванні іринотекану часто повідомляли про виникнення нудоти та блювання. Пацієнтів з блюванням у поєднанні з відстроченою діареєю слід терміново госпіталізувати для проведення належного лікування.

Гострий холінергічний синдром.

У разі відсутності клінічних протипоказань (див. розділ «Побічні реакції») у випадку розвитку гострого холінергічного синдрому (рання діарея у комбінації з іншими симптомами, такими як підвищена пітливість, спазми у животі, міоз та підвищене слиновиділення) слід вводити 0,25 мг атропіну сульфату підшкірно.

Появу цих симптомів, які можуть спостерігатися протягом або одразу після інфузії іринотекану, пов'язують з антихолістеразною активністю початкової сполуки іринотекану. Передбачається, що при застосуванні більш високих доз іринотекану частота їх виникнення зростатиме.

Слід бути обережними щодо пацієнтів, хворих на бронхіальну астму. Хворим, які перенесли гострий і тяжкий холінергічний синдром, рекомендується профілактично застосовувати атропіну сульфат з наступним введенням іринотекану.

Розлади з боку дихальної системи.

Під час лікування іринотеканом можливі нечасті випадки розвитку інтерстиціальної хвороби легенів, що проявляється у вигляді утворення інфільтратів у легенях. Інтерстиціальна хвороба легенів може призводити до летального наслідку. Фактори ризику розвитку пухлинних інфільтратів включають застосування пневмотоксичних засобів, променевої терапії та колоніестимулювального фактора. При наявності зазначених факторів ризику слід забезпечити постійний контроль за симптомами з боку дихальної системи до і під час терапії іринотеканом.

Екстравазація.

Хоча іринотекан не належить до препаратів, що призводять до утворення шкірних пухирців, його слід вводити з обережністю та контролювати стан місця інфузії щодо ознак запалення. У разі потрапляння препарату за межі судини рекомендовано промити місце інфузії та прикласти лід.

Пацієнти літнього віку

Через зниження біологічних функцій, зокрема функції печінки, в осіб літнього віку слід бути обережними при виборі дози іринотекану для цієї групи пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Хронічні запальні захворювання кишечника та/або обструкція кишечника.

Не слід призначати іринотекан пацієнтам до зникнення обструкції кишечника (див. розділ «Протипоказання»),

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Спостерігалось підвищення рівня сироваткового креатиніну або азоту сечовини крові. Були випадки гострої ниркової недостатності. Ці явища зазвичай були пов'язані з ускладненнями інфекцій або зневодненням організму внаслідок нудоти, блювання чи діареї. Крім того, надходили повідомлення про поодинокі випадки порушення функції нирок внаслідок синдрому лізису пухлини.

Розлади у роботі серця.

Після лікування іринотеканом спостерігався розвиток ішемії міокарда, переважно у пацієнтів з уже наявними захворюваннями серця, іншими факторами ризику виникнення захворювань серця та у пацієнтів, які раніше отримували цитотоксичну хіміотерапію (див. розділ «Побічні реакції»).

Отже, пацієнти з факторами ризику потребують ретельного нагляду. Слід вжити заходів для зведення до мінімуму всіх факторів ризику, що піддаються регулюванню (наприклад паління, гіпертонія та гіперліпідемія).

Розлади з боку судин.

У пацієнтів, які мали множинні фактори ризику на додаток до основного новоутворення, застосування іринотекану в рідкісних випадках пов'язували з виникненням тромбоемболічних ускладнень (легенева емболія, венозний тромбоз та артеріальна тромбоемболія).

Вплив імунодепресантів підвищена схильність до інфекцій.

Введення пацієнтам з ослабленим внаслідок впливу препаратів хіміотерапії (у тому числі іринотекану) імунітетом живих або живих атенуйованих вакцин може призвести до серйозних інфекцій, навіть з летальним наслідком. Слід уникати проведення вакцинації живими вакцинами пацієнтів, які приймають іринотекан. Дозволяється використання убитих або інактивованих вакцин, проте відповідь на такі вакцини може бути послабленою.

Променева терапія.

Пацієнти, які раніше отримували опромінення тазової ділянки або черевної порожнини, входять до групи підвищеного ризику розвитку мієлосупресії на тлі лікування іринотеканом. Лікарі мають з обережністю застосовувати цей лікарський засіб пацієнтам, які в минулому отримували екстенсивну променеву терапію (наприклад опромінення > 25 % кісткового мозку протягом 6 тижнів до початку лікування іринотеканом). Цій групі пацієнтів може знадобитися коригування дози лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інші.

Препарат містить сорбіт. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідна консультація лікаря перед застосуванням лікарського засобу. Препарат не слід застосовувати пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози.

Спостерігались окремі випадки ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії або судинної недостатності у пацієнтів, які перенесли діарею, блювання або сепсис, що призвело до зневоднення організму.

Протягом лікування та щонайменше протягом 3 місяців після завершення лікування пацієнтам слід застосовувати методи контрацепції.

Однчасне введення іринотекану з сильним інгібітором (наприклад, кетоконазолом) або індуктором (наприклад, рифампіцином, карбамазепіном, фенобарбіталом, фенітоїном, звіробоем, апалутамідом) СУР3А4 може змінити метаболізм іринотекану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності або годування груддю через високу токсичність.

Жінкам репродуктивного віку слід вживати ефективні заходи для запобігання вагітності під час лікування та впродовж 1 місяця після лікування, а чоловікам – під час лікування та впродовж 3 місяців після закінчення курсу лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтів слід попереджати про можливість появи під час лікування іринотеканом запаморочення і зорових розладів, що розвиваються протягом 24 годин, і рекомендувати відмовитися від керування автомобілем та роботи з потенційно небезпечними механізмами, якщо є необхідність у застосуванні препарату.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначений для лікування винятково дорослих. Розчин для інфузій необхідно вводити у периферичну або центральну вену.

Приготування до внутрішньовенного введення розчину.

Подібно до інших препаратів, що вводять шляхом ін'єкції, розчин препарату слід готувати з дотриманням вимог асептики. Якщо у флаконі або після розчинення є помітний преципітат, препарат слід утилізувати з дотриманням стандартних процедур утилізації цитотоксичних препаратів.

Дотримуючись норм асептики, відбирати каліброваним шприцом необхідну кількість розчину препарату з флакона та вводити дозу у пакет або пляшку об'ємом 250 мл, що містить 0,9 % розчин натрію хлориду або 5 % розчин глюкози. Ретельно перемішувати розчин, вручну обертаючи ємкість.

Рекомендовані дози препарату.

При монотерапії препарат зазвичай призначають 1 раз на 3 тижні. Водночас пацієнтам, яким може бути необхідне ретельніше спостереження або які знаходяться у групі підвищеного ризику розвитку тяжкої нейтропенії, можна розглянути щотижневу схему застосування препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Монотерапія (для пацієнтів, які раніше отримували лікування): рекомендована доза препарату становить 350 мг/м^2 поверхні тіла, введених шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 30–90 хвилин через кожні 3 тижні (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінована терапія (для пацієнтів, які раніше не отримували лікування): у комбінації з 5-фторурацилом (5-ФУ) та фолінієвою кислотою (ФК) препарат слід призначати за наступною схемою дозування (див. розділ «Фармакодинаміка») – Візирин та 5-ФУ/ФК через кожні 2 тижні. Рекомендована доза препарату Візирин становить 180 мг/м^2 поверхні тіла, введених шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю 30–90 хвилин 1 раз на 2 тижні з подальшим введенням шляхом інфузії фолінієвої кислоти або 5-фторурацилу. Зазвичай слід застосовувати таку ж дозу іринотекану, як і під час останніх циклів лікування із застосуванням іринотекану. Іринотекан слід вводити не раніше ніж через 1 годину після закінчення інфузії цетуксимабу.

Корекція дози.

Візирин слід вводити після адекватного зникнення усіх побічних реакцій до ступеня 0 або 1 за шкалою NCI-CTC (загальні критерії оцінки токсичності Національного інституту раку США) та після повного припинення пов'язаної з лікуванням діареї.

На початку наступного введення шляхом інфузії дозу препарату та 5-ФУ, якщо застосовується, слід знижувати залежно від проявів побічних реакцій найтяжчого ступеня, що спостерігалися під час попередньої інфузії.

Слід відкласти початок лікування на 1–2 тижні для зникнення пов'язаних з лікуванням побічних реакцій.

При розвитку наступних побічних реакцій дозу препарату та/або 5-ФУ слід зменшити на 15–20 %:

- гематотоксичність (нейтропенія IV ступеня, фебрильна нейтропенія (нейтропенія III–IV ступеня, що супроводжується гарячкою II–IV ступеня), тромбоцитопенія та лейкопенія (IV ступеня));
- негематологічна токсичність (III–IV ступеня).

Пацієнтам віком від 65 років при застосуванні іринотекану та капецитабіну рекомендується знижувати дозу капецитабіну до 800 мг/м² поверхні тіла 2 рази на добу.

Тривалість лікування.

Лікування препаратом слід продовжувати до об'єктивного прогресування захворювання або до розвитку ознак неприпустимої токсичності.

Пацієнти з порушеннями функцій печінки.

Монотерапія.

Пацієнтам з індексом загального стану ≤ 2 початкову дозу препарату необхідно визначати за рівнем білірубину в крові (при підвищенні рівня білірубину вище верхньої межі норми не більш ніж у 3 рази). У таких пацієнтів з гіпербілірубінемією та протромбінним часом, більшим на 50 %, кліренс іринотекану знижується (див. розділ «Фармакокінетика»), внаслідок чого зростає ризик розвитку гематотоксичності. Тому такій категорії пацієнтів слід щотижня контролювати показники клінічного аналізу крові.

- Пацієнтам з рівнем білірубину вище верхньої межі норми не більш ніж у 1,5 рази рекомендована доза препарату становить 350 мг/м² поверхні тіла.
- Пацієнтам з рівнем білірубину вище верхньої межі норми у 1,5–3 рази рекомендована доза препарату становить 200 мг/м² поверхні тіла.
- Пацієнтам з рівнем білірубину вище верхньої межі норми більш ніж у 3 рази не слід застосовувати препарат (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Інформація щодо застосування препарату у комбінації з іншими препаратами пацієнтам з ураженнями печінки відсутня.

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

Застосовувати препарат пацієнтам з порушенням функцій нирок не рекомендується, оскільки дослідження щодо застосування препарату такій категорії пацієнтів не проводили (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку.

Спеціальних фармакокінетичних досліджень з участю пацієнтів літнього віку не проводили. Водночас пацієнтам цієї групи слід ретельно підбирати дозу, оскільки у таких пацієнтів набагато частіше має місце зниження біологічних функцій. Пацієнти цієї вікової групи потребують більш інтенсивного спостереження (див. розділ «Особливості застосування»).

Подібно до інших протипухлинних препаратів, Візирин слід готувати до застосування та застосовувати з обережністю. Застосування захисних окулярів, маски та рукавичок є обов'язковим.

У разі потрапляння концентрату або розчину для інфузії на шкіру слід негайно змити розчин та ретельно вимити місце контакту водою з милом, а у разі потрапляння на слизові оболонки – слід негайно змити водою.

Утилізація.

Усі матеріали, що застосовуються для розчинення та введення препарату, підлягають утилізації відповідно до стандартних процедур медичного закладу, що застосовуються до цитотоксичних препаратів.

Діти.

Іринотекан не застосовується для лікування дітей.

Передозування.

При передозуванні відзначалося посилення побічних ефектів. Передозування, що вдвічі перевищує рекомендовану терапевтичну дозу, може мати летальний наслідок. Найбільш значущими побічними ефектами при передозуванні були тяжкі нейтропенія і діарея.

Специфічного антидота до іринотекану немає. Слід негайно застосувати інтенсивну підтримувальну терапію для того, щоб запобігти дегідратації внаслідок діареї, а також провести лікування інфекційних ускладнень. Терапія симптоматична.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження.

Дані щодо побічних реакцій були ретельно зібрані у ході досліджень метастатичного колоректального раку; частота їх появи наведена нижче. При застосуванні лікарського засобу за іншими показаннями, окрім колоректального раку, очікується виникнення схожих побічних реакцій.

Найпоширенішими ($\geq 1/10$) дозолімітувальними побічними реакціями іринотекану є відстрочена діарея (виникає більше ніж через 24 години після введення препарату) та розлади з боку крові, включаючи нейтропенію, анемію і тромбоцитопенію.

Нейтропенія є дозолімітувальним токсичним ефектом. Нейтропенія мала оборотний характер і не була кумулятивною; під час монотерапії або комбінованої терапії середній час до досягнення мінімального рівня нейтрофілів становив 8 днів.

Дуже часто спостерігався транзиторний гострий холінергічний синдром тяжкого ступеня. Основними його симптомами були рання діарея та різні інші симптоми, такі як біль у животі, пітливість, міоз і підвищене слиновиділення, що виникали протягом інфузії іринотекану або впродовж перших 24 годин після інфузії. Ці симптоми зникали після застосування атропіну (див. розділ «Особливості застосування»).

Монотерапія.

Нижченаведені побічні реакції, що можливо або напевно були пов'язані з введенням іринотекану, спостерігали у 765 пацієнтів, які отримували рекомендовану дозу 350 мг/м² у вигляді монотерапії. Частота виникнення побічних реакцій класифікована таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$). У межах кожної групи частоти побічні реакції наведені у порядку зменшення прояву.

Побічні реакції, про які повідомляли під час монотерапії іринотеканом (за схемою 350 мг/м² кожні 3 тижні):

Інфекції та інвазії.

Часто: інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже часто: нейтропенія, анемія.

Часто: тромбоцитопенія, фебрильна нейтропенія.

З боку травлення та метаболізму.

Дуже часто: зниження апетиту.

З боку нервової системи.

Дуже часто: холінергічний синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: діарея, блювання, нудота, біль у животі.

Часто: запор.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Дуже часто: алопеція (оборотна).

Загальні розлади та реакції у місці введення ін'єкції.

Дуже часто: запалення слизових оболонок, пропасниця, астенія.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень.

Часто: підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня трансаміназ (аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази), підвищення рівня білірубину, підвищення рівня лужної фосфатази в крові.

Опис окремих побічних реакцій (при монотерапії).

Тяжка діарея спостерігалася у 20 % пацієнтів, які дотримувалися рекомендацій з контролю діареї. У циклах терапії, що підлягали оцінюванню, тяжка діарея спостерігалася у 14 %. Середній час до появи рідких випорожнень після інфузії іринотекану становив 5 днів.

Нудота і блювання мали тяжкий перебіг у приблизно 10 % пацієнтів, які отримували протиблювотні препарати.

Запор спостерігався у менше 10 % пацієнтів.

Нейтропенія спостерігалася у 78,7 % пацієнтів, серед яких тяжкий ступінь перебігу (кількість нейтрофілів < 500 клітин/мм³) спостерігався у 22,6 % пацієнтів. У циклах терапії, що підлягали оцінюванню, у 18 % кількість нейтрофілів була менше 1000 клітин/мм³, включаючи 7,6 % з кількістю нейтрофілів < 500 клітин/мм³.

Повне відновлення показників зазвичай тривало до 22 днів.

Пропасниця з нейтропенією тяжкого ступеня спостерігалася у 6,2 % пацієнтів та 1,7 % всіх циклів терапії.

Епізоди інфекцій траплялися приблизно у 10,3 % пацієнтів (2,5 % всіх циклів терапії) та були пов'язані з тяжкою нейтропенією у близько 5,3% пацієнтів (1,1 % всіх циклів терапії); у 2 випадках це ускладнення призвело до летального наслідку.

Про анемію повідомлялося приблизно у 58,7 % пацієнтів (8 % з рівнем гемоглобіну < 8 г/дл та 0,9 % з рівнем гемоглобіну $< 6,5$ г/дл).

Тромбоцитопенія (< 100000 клітин/мм³) спостерігалася у 7,4 % пацієнтів (1,8 % всіх циклів терапії), серед яких у 0,9 % пацієнтів (0,2 % циклів терапії) кількість тромбоцитів була на рівні ≤ 50000 клітин/мм³.

У майже всіх пацієнтів відновлення показників тривало до 22 днів.

Гострий холінергічний синдром.

Транзиторний гострий холінергічний синдром тяжкого ступеня спостерігався у 9 % пацієнтів, які отримували монотерапію.

Астенія мала тяжкий перебіг у менше ніж 10 % пацієнтів, які отримували монотерапію. Причинно-наслідковий зв'язок між цим явищем та застосуванням іринотекану не був чітко встановлений. Гарячка у разі відсутності інфекції або супутньої тяжкої нейтропенії виникала у 12 % пацієнтів, які отримували монотерапію.

Лабораторні аналізи.

Невелике або помірне транзиторне підвищення сироваткових рівнів трансаміназ, лужної фосфатази чи білірубіну спостерігалася у 9,2 %, 8,1 % та 1,8 % пацієнтів відповідно у разі відсутності прогресуючих метастазів у печінці.

Невелике або помірне транзиторне підвищення рівня сироваткового креатиніну спостерігалася у 7,3 % пацієнтів.

Комбінована терапія.

Описані в цьому розділі побічні реакції стосуються іринотекану.

Немає жодних доказів того, що цетуксимаб впливає на профіль безпеки іринотекану або навпаки. Під час комбінованої терапії з цетуксимабом надходили повідомлення про додаткові побічні реакції, що очікуються при застосуванні цетуксимабу (наприклад вугровий висип у 88 % випадків). Інформація щодо побічних реакцій комбінованого застосування іринотекану та цетуксимабу також наведена в інструкції для медичного застосування цетуксимабу.

Далі наведені побічні реакції, які спостерігали у пацієнтів, що отримували капецитабін у комбінації з іринотеканом, на додаток до тих реакцій, що спостерігалися при монотерапії капецитабіном або виникала з вищою частотою порівняно з монотерапією капецитабіном.

Дуже часто, всі ступені тяжкості побічних реакцій: тромбоз/емболія.

Часто, всі ступені тяжкості побічних реакцій: реакції підвищеної чутливості, ішемія/інфаркт міокарда.

Часто, побічні реакції 3 та 4 ступенів: фебрильна нейтропенія.

Повна інформація про побічні реакції капецитабіну наведена в інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

Далі наведені побічні реакції 3 і 4 ступенів тяжкості, які спостерігали у пацієнтів, що отримували капецитабін у комбінації з іринотеканом та бевацизумабом, на додаток до тих реакцій, що спостерігалися при монотерапії капецитабіном або виникали з вищою частотою порівняно з монотерапією капецитабіном.

Часто, побічні реакції 3 та 4 ступенів: нейтропенія, тромбоз/емболія, артеріальна гіпертензія, ішемія/інфаркт міокарда.

Повна інформація про побічні реакції капецитабіну та бевацизумабу наведена у інструкції для медичного застосування цих лікарських засобів.

Артеріальна гіпертензія 3 ступеня була основним суттєвим фактором ризику, що супроводжував додавання бевацизумабу до схеми лікування боліосним іринотеканом/флуороурацилом (5-ФУ) / фолінієвою кислотою (ФК). Також при застосуванні цієї схеми дещо збільшувалась частота діареї та лейкопенії III–IV ступенів тяжкості порівняно з пацієнтами, які отримували лише боліосний іринотекан/5-ФУ/ФК без додавання бевацизумабу.

Інша інформація про побічні реакції комбінованої терапії з бевацизумабом наведена в інструкції для медичного застосування цього лікарського засобу.

Були проведені дослідження застосування іринотекану у комбінації з 5-ФУ та ФК для лікування метастатичного колоректального раку.

Дані безпеки щодо побічних реакцій, отримані у ході клінічних досліджень, показують, що дуже часто спостерігаються побічні реакції 3 або 4 ступеня за шкалою Національного інституту раку США, які можливо або напевно пов'язані із застосуванням терапії, з боку таких класів систем органів за MedDRA: кров та лімфатична система, шлунково-кишковий тракт, шкіра та підшкірна тканина.

Далі наведені побічні реакції, що можливо або напевно були пов'язані із застосуванням іринотекану і які спостерігали у 145 пацієнтів, що отримували іринотекан у рекомендованій дозі 180 мг/м² в комбінованій терапії з 5-ФУ/ФК кожні 2 тижні.

Побічні реакції, про які повідомляли під час комбінованої терапії з іринотеканом (за схемою 180 мг/м² кожні 2 тижні):

Інфекції та інвазії.

Часто: інфекції.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже часто: тромбоцитопенія, нейтропенія, анемія.

Часто: фебрильна нейтропенія.

З боку травлення та метаболізму.

Дуже часто: зменшення апетиту.

З боку нервової системи.

Дуже часто: холінергічний синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: діарея, блювання, нудота.

Часто: біль у животі, запор.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Дуже часто: алопеція (оборотна).

Загальні розлади та реакції у місці введення ін'єкції.

Дуже часто: запалення слизових оболонок, астенія.

Часто: пропасниця.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень.

Дуже часто: підвищення рівня трансаміназ (АЛТ і АСТ), підвищення рівня білірубину, підвищення рівня лужної фосфатази в крові.

Опис окремих побічних реакцій (при комбінованій терапії).

Тяжка діарея спостерігалася у 13,1 % пацієнтів, які дотримувалися рекомендацій з контролю діареї. У циклах терапії, що підлягали оцінюванню, тяжка діарея спостерігалася у 3,9 %.

Нудота і блювання тяжкого ступеня спостерігалися з нижчою частотою (у 2,1 % та 2,8 % пацієнтів відповідно).

Запор внаслідок застосування іринотекану та/або лоперамиду спостерігався у 3,4 % пацієнтів. *Нейтропенія* спостерігалася у 82,5 % пацієнтів, серед яких тяжкий ступінь перебігу (кількість нейтрофілів < 500 клітин/мм³) був у 9,8 % пацієнтів. У циклах терапії, що підлягали оцінюванню, у 67,3 % кількість нейтрофілів була менше 1000 клітин/мм³, включаючи 2,7 % з кількістю нейтрофілів < 500 клітин/мм³. Повне відновлення показників зазвичай тривало до 7–8 днів.

Пропасниця з нейтропенією тяжкого ступеня спостерігалася у 3,4 % пацієнтів та 0,9 % всіх циклів терапії.

Епізоди інфекції були приблизно у 2 % пацієнтів (0,5 % всіх циклів терапії) та були пов'язані з тяжкою нейтропенією у близько 2,1 % пацієнтів (0,5 % всіх циклів терапії); у першому випадку це ускладнення призвело до летального наслідку.

Анемія спостерігалася у 97,2 % пацієнтів (2,1 % з рівнем гемоглобіну < 8 г/дл).

Тромбоцитопенія (< 100000 клітин/мм³) спостерігалася у 32,6 % пацієнтів та 21,8 % всіх циклів терапії. Випадків тромбоцитопенії тяжкого ступеня (< 50000 клітин/мм³) не спостерігалася.

Гострий холінергічний синдром.

Транзиторний гострий холінергічний синдром тяжкого ступеня спостерігався у 1,4 % пацієнтів, які отримували комбіновану терапію.

Астенія мала тяжкий перебіг у 6,2 % пацієнтів, які отримували комбіновану терапію. Причинно-наслідковий зв'язок між цим явищем та застосуванням іринотекану не був чітко встановлений.

Пропасниця у разі відсутності інфекції чи супутньої тяжкої нейтропенії мала місце у 6,2 % пацієнтів, які отримували комбіновану терапію.

Лабораторні аналізи.

Транзиторне підвищення (1 та 2 ступенів тяжкості) сироваткових рівнів АСТ, АЛТ, лужної фосфатази чи білірубіну спостерігалася у 15 %, 11 %, 11 % та 10 % пацієнтів відповідно у разі відсутності прогресуючих метастазів у печінці. Транзиторне підвищення рівня цих показників 3 ступеня тяжкості спостерігалася у 0 %, 0 %, 0 % та 1 % пацієнтів відповідно. Випадків 4 ступеня тяжкості не спостерігалася.

Дуже рідко надходили повідомлення про підвищення рівня амілази та/або ліпази. Повідомляли про рідкісні випадки гіпокаліємії та гіпонатріємії, поява яких була переважно пов'язана з діареєю і блюванням.

Інші побічні реакції, про які повідомляли у клінічних дослідженнях застосування іринотекану за схемою 1 раз на тиждень.

У клінічних дослідженнях застосування було виявлено такі додаткові побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату: біль, сепсис, розлади з боку прямої кишки, кандидомікоз шлунково-кишкового тракту, гіпомагніємія, висип, симптоми з боку шкіри, порушення ходи, сплутаність свідомості, головний біль, синкопе, припливи, брадикардія, інфекції сечовивідних шляхів, біль у грудях, підвищення гамма-глутамілтрансферази, крововиливи, синдром лізису пухлини, серцево-судинні захворювання (стенокардія, зупинка серця, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, розлади з боку периферичних судин, судинні захворювання) і тромбоемболічні явища (артеріальний тромбоз, ішемічний інсульт, порушення мозкового кровообігу, глибокий тромбофлебіт, емболія судин нижньої кінцівки, легенева емболія, тромбофлебіт, тромбоз і раптовий летальний наслідок) (див. розділ «Особливості застосування»),

Післяреєстраційне спостереження.

Частота виникнення побічних реакцій у період післяреєстраційного спостереження невідома (неможливо встановити на основі наявних даних).

Інфекції та інвазії: псевдомембранозний коліт, один випадок якого був документально підтверджений результатом бактеріологічного аналізу (*Clostridium difficile*), сепсис, грибкава інфекція*, вірусна інфекція**.

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія периферичної крові з утворенням антитромбоцитарних антитіл.

З боку травлення та метаболізму: зневоднення (внаслідок діареї та блювання), гіповолемія.

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості, анафілактична реакція.

З боку нервової системи: розлади мовлення, що переважно мали оборотний характер та у деяких випадках були пов'язані з холінергічним синдромом, що спостерігався під час або одразу після інфузії іринотекану, парестезія, мимовільні скорочення м'язів.

З боку серця: артеріальна гіпертензія (під час або після інфузії), серцево-судинна недостатність***.

З боку судин: гіпотензія***.

З боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння: інтерстиціальні захворювання легень, що проявляються у вигляді легневих інфільтратів, під час лікування іринотеканом спостерігаються нечасто [повідомляли про випадки таких ранніх ефектів, як задишка (див. розділ «Особливості застосування»)]; гикавка.

З боку шлунково-кишкового тракту: кишкова непрохідність, ілеус (також повідомляли про випадки ілеусу без попереднього виникнення коліту), мегаколон, шлунково-кишковий крововилив, коліт, в окремих випадках коліт був ускладнений виразками, кровотечею, ілеусом або інфекцією, тифліт, ішемічний коліт, виразковий коліт, шлунково-кишкова кровотеча, симптоматичне або безсимптомне підвищення рівня ферментів підшлункової залози, перфорація кишечника.

Гепатобілярні розлади: стеатогепатит, стеатоз печінки.

З боку шкіри та підшкірної тканини: шкірні реакції.

Загальні розлади та реакції у місці введення ін'єкції: реакції у місці інфузії.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень: підвищення рівня амілази в крові, підвищення рівня ліпази, гіпокаліємія, гіпонатріємія, що переважно пов'язана з діареєю та блюванням, дуже рідко надходили повідомлення про випадки підвищення сироваткових рівнів трансаміназ (АСТ і АЛТ) у разі відсутності прогресуючих метастазів печінки.

З боку м'язово-скелетної системи та сполучної тканини: скорочення м'язів або судоми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок і гостра ниркова недостатність (зазвичай спостерігалися у пацієнтів з інфікуванням та/або гіповолемією, що розвинулася внаслідок тяжкої шлунково-кишкової токсичності***), ниркова недостатність***.

*Наприклад, пневмоцистна пневмонія, бронхолегневий аспергільоз, системний кандидоз.

**Оперізувальний герпес, грип, реактивація гепатиту В, цитомегаловірусний коліт.

***Рідкісні випадки ниркової недостатності, гіпотензії або серцево-судинної недостатності спостерігалися у пацієнтів, які перенесли зневоднення внаслідок діареї та/або блювання чи сепсису.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Несумісність.

Лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози.

Упаковка. По 5 мл у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Венус Ремедіс Лімітед / Venus Remedies Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Хілл Топ Індустріал Естейт, Джармаджрі, ЕРІР Фейз-І (Екстн.), Батолі Калан, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш 173205, Індія / Hill Top Industrial Estate, Jharmajri, ERIP Phase-I (Extn.), Bhatoli Kalan, Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh 173205, India.