

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

IRINOTECAN ACTAVIS
ИРИНОТЕКАН АКТАВИС

МАЛ
ОДОБРЕНО!
ДАТА 23.10.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irinotecan Actavis 20mg/ml concentrate for solution for infusion

Иринотекан Актавис 20mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕНИ СЪСТАВ

Лекарствено вещество в един флакон концентрат за инфузионен разтвор:

Иринотекан хидрохлорид трихидрат /Irinotecan hydrochloride trihydrate / -
20mg/ml

Един флакон от 2 ml съдържа 40mg Irinotecan hydrochloride trihydrate

Един флакон от 5 ml съдържа 100mg Irinotecan hydrochloride trihydrate

Един флакон от 25 ml съдържа 500mg Irinotecan hydrochloride trihydrate

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

Лечение на напреднал колоректален карцином:

- В комбинация с 5-флуороурацил и фолинова киселина при пациенти без предходна химиотерапия по повод напреднало заболяване;
- Като монотерапия при пациенти, неповлияни от стандартен терапевтичен режим с 5-флуороурацил.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Irinotecan Actavis се прилага само при възрастни!

Монотерапия (за лекувани преди това пациенти)

Препоръчвана доза Irinotecan Actavis е 350 mg/m^2 , приложен като интравенозна инфузия.

Инфузията се прилага в продължителност от 30-90 минути на всеки три седмици.

Комбинирана терапия (за нелекувани преди това пациенти)

Безопасността и ефективността на Irinotecan Actavis в комбинация с 5-флуороурацил (5FU) и фолинова киселина (ФА) са определяни при следните терапевтични режими:

Irinotecan Actavis плюс 5-флуороурацил (5FU) в двуседмичен режим се прилага в доза 180 mg/m^2 веднъж на всеки две седмици под формата на интравенозна инфузия. Инфузията се прилага в продължителност от 30-90 минути, последвана от инфузия на фолинова киселина и 5-флуороурацил.

Корекции на дозата

Продуктът се прилага след възстановяване на пациента от всички нежелани реакции до степен 0 или 1 по скалата на NCI-CTC. Общи критерии за токсичност на Националния Онкологичен Институт и когато



свързаната с лечението диария спре напълно.

При започване на следващия курс лечение, при нужда дозата на Irinotecan Actavis трябва да се намали в съответствие с най-тежката степен на нежеланите реакции, наблюдавани при предходното вливане. Лечението трябва да се отложи с 1 и 2 седмици, за да се позволи възстановяване от свързаните с лечението нежелани реакции.

При поява на изброените по-долу нежелани реакции дозата на Irinotecan Actavis и 5-флуороурацил трябва да се намали с 15-20%:

- Хематологична токсичност - неутропения IV степен, фебрилна неутропения (неутропения III-IV степен и хипертермия II-IV степен), тромбоцитопения и левкопения (IV степен);
- Нехематологична токсичност (III-IV степен).

Продължителност на лечението

Лечението с продукта трябва да продължи докато съществува обективно прогресиране на заболяването или поява на недопустима токсичност.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с билирубин $>1,0 \leq 1,5$ пъти горната граница на нормата, опасността от тежка неутропения е повишена. При тази група пациенти трябва да се наблюдава редовно кръвната картина.

При пациенти с билирубин 3 пъти над горната граница на нормата Irinotecan Actavis не трябва да се прилага.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Irinotecan Actavis не се препоръчва при пациенти с тези увреждания.

Пациенти в напреднала възраст

Няма данни за необходимостта от намаляване на дозата при тази група пациенти. Въпреки това тя трябва да бъде внимателно подбрана поради забавяне на жизнените функции.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Хронични възпалителни стомашно-чревни заболявания и/или чревна обструкция;
- Свръхчувствителност към лекарственото или някое от помощните вещества;
- Бременност и кърмене;
- При пациенти с билирубин 3 пъти над горната граница на нормата;
- Тежка костно-мозъчна недостатъчност;
- Физическа годност по СЗО >2 ;
- Едновременно прилагане с жълт кантарион.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Прилагането на Irinotecan Actavis трябва да се продължи само в здравни



заведения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и да се извършва под контрола на лекар-специалист в прилагането на противокарциномна терапия.

Продуктът трябва да се назначава след строга преценка на ползата спрямо възможните терапевтични рискове в следните случаи:

- при пациенти с рисков фактор, особено такива с физическа годност по СЗО=2;
- в случаите, когато се прецени, че пациентите няма да спазват препоръките по отношения на борбата с нежеланите реакции (незабавно и продължително противодиарийно лечение, комбинирано с прием на голямо количество течности при започването на късната диария). При тези пациенти е подходящо наблюдение в болница.

Когато Irinotecan Actavis се прилага като монотерапия, той обикновено се прилага в триседмична схема на дозиране. При пациенти, нуждаещи се от наблюдение или при такива, изложени на висок риск от тежка неутропения може да се обмисли прилагането на едноседмично дозиране.

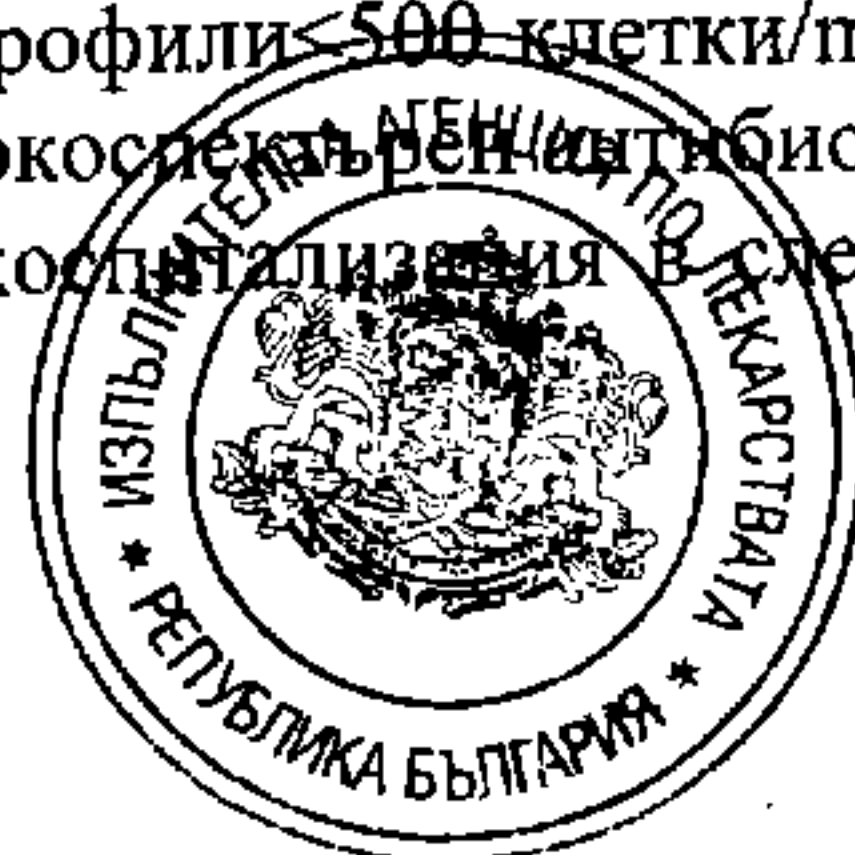
Късна диария

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от късна диария, явяваща се след повече от 24 часа след прилагането на Irinotecan Actavis и по всяко време преди следващия цикъл на вливане. При монотерапия средното време на поява на първото течно изхождане е на петия ден след вливането на продукта. Пациентите трябва бързо да уведомят лекуващия си лекар и за започнат подходящо лечение. С повишен риск от поява на диария са пациенти, при които е проведена лъчетерапия в областта на таза или корема, пациенти с предхождаща хиперлевкоцитоза, пациенти с физическа годност по СЗО>2 и жени. Ако не се лекува правилно, диарията може да застраши живота на пациента, особено ако е съчетана с неутропения.

Още при появата на първите течни изпражнения, пациентът трябва да започне да приема големи количества течности, съдържащи електролити и подходящи лекарства. Лечението се предписва в лечебното заведение, в което се провежда противотуморната терапия. След напускане на болницата пациентът трябва да се снабди с предписаните му лекарства и да започне да ги взима при поява на диарията.

Препоръчаната в момента противодиарийна терапия се състои във високи дози лоперамид (4 mg на първия прием и по 2 mg на всеки 2 часа). Това лечение се поддържа 12 часа след последното течно изхождане и не трябва да се променя. В никакъв случай лоперамид не трябва да се прилага в продължение на повече от 48 последователни часа в посочената дозировка поради опасност от паралитичен илеус. Лоперамид не трябва да се прилага в продължение на по-малко от 12 часа.

При диария, свързана с тежка неутропения (неутрофили < 500 клетки/mm³) е необходимо профилактично прилагането на широкоспектърен антибиотик. Освен антибиотичното лечение се препоръчва хоспитализация в следните случаи:



- диария съчетана с повишена температура;
- тежка диария, при която се налага интравенозна рехидратация;
- диария, персистираща повече от 48 часа след началото на терапията с лоперамид във високи дози.

Лоперамид не трябва да се прилага профилактично дори при пациенти, които са имали късна диария при предишни цикли на вливане на Irinotecan Actavis.

При пациенти с тежка диария при предходни цикли се препоръчва намаляване на дозата в следващите цикли.

Кръвна картина

По време на лечението с Irinotecan Actavis се препоръчва изследване на пълната кръвна картина ежеседмично. Пациентите трябва да са предупредени за опасността от инфекции и за важността на повишаването на телесната температура. Фебрилна неутропения (температура $>38^{\circ}$ C и брой на неутрофилите ≤ 1000 клетки/куб. мм) подлежи на лечение с широкоспектърни интравенозни антибиотици в болнично заведение.

При пациенти с тежки промени в кръвната картина дозата на продукта при следващите вливания трябва да се намали.

Чернодробни заболявания

Преди началото на лечението и преди всеки цикъл на вливане трябва да се провежда функционално изследване на черния дроб.

Пациентите с нарушена чернодробна функция (с билирубин 1,5 пъти горната граница на нормата и трансаминази >5 пъти от горната граница на нормата) са с по-голям риск от развитие на фебрилна неутропения или тежка неутропения и трябва да бъдат проследявани внимателно.

Гадене и повръщане

Преди всяко прилагане на Irinotecan Actavis се препоръчва профилактично лечение с антиеметични продукти. Пациенти, при които се развие повръщане едновременно с късна диария трябва спешно да се хоспитализират.

Остър холинергичен синдром

При поява на остър холинергичен синдром (ранна диария, изпотяване, коремни колики, сълзене от очите, миоза и саливация) трябва да се приложи атропин (0,25 mg подкожно), освен ако това не е противопоказано. Пациенти с астма трябва да бъдат третирани с повишено внимание. При пациенти с остър холинергичен синдром при предишни вливания трябва да се приложи профилактично прилагане на атропин при следващите вливания на Irinotecan Actavis.

Пациенти с респираторни заболявания

Интерстициална белодробна болест, проявяваща се с белодробен



инфилтрат е рядко срещана по време на лечението с irinotecan. Тя може да бъде фатална. Рисковите фактори за развитието ѝ включват употреба на пневмотоксични лекарства и радиационна терапия. Пациенти с рискови фактори трябва да бъдат наблюдавани за дихателни симптоми преди и по време на лечението с irinotecan.

Пациенти с чревна непроходимост

Пациентите не подлежат на лечение с продукта до отстраняване причината за чревната обструкция.

Други

При пациенти, преживели епизоди на дехидратация вследствие диария и/или повръщане и сепсис, са наблюдавани редки случаи на бъбречна недостатъчност, хипотония или циркулаторна недостатъчност.

По време на лечението, както и поне три месеца след приключване на лечението трябва да се прилага контрацепция.

Специално внимание се изисква при пациенти с фруктозна недостатъчност.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Irinotecan Actavis взаимодейства с нервно-мускулни блокери, което изисква повишено внимание. Поради антихолинестеразната активност на продукта, други лекарства с антихолинестеразна активност могат да удължат нервно-мускулния блокиращ ефект на суксаметониум, а нервно-мускулният блок на недеполяризиращите лекарства може да бъде антагонизиран.

Едновременно прилагане на продукта с антидепресанти, индуктори на СУРЗА (carbamazepine, phenobarbital или phenytoin) води на намаляване експозицията и ефективността му..

Повишено внимание се изисква при пациенти, приемащи едновременно лекарства инхибиращи (ketoconazole) или индуциращи (rifampicin, carbamazepine, phenobarbital или phenytoin) лекарствения метаболизъм чрез цитохром P450 3A4. Този прием може да повлияе метаболизма на Irinotecan и трябва да се избягва.

При прилагане на жълт кантарион едновременно с irinotecan се наблюдава намаляване на количествата на активния метаболит на продукта в плазмата. Тази комбинация не трябва да се прилага.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Няма информация за прилагането на продукта при бременни жени.

Irinotecan Actavis е доказано ембриотоксичен, фетотоксичен и има тератогенен ефект при опитни животни. По тези причини продуктът не се прилага по време на бременност.

При жени в репродуктивна възраст по време на лечението се налага прилагане на контрацепция. Ако настъпи забременяване, получаващият лекар



трябва да бъде уведомен незабавно.

Не е известно дали продуктът се излъчва в майчиното мляко. Въпреки това по време на лечението кърменето трябва да се прекрати.

4.7. ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от поява на замайване и зрителни смущения, които могат да се появят в рамките на едно денонощие след прилагане на продукта и затова шофирането и работата с машини трябва да се избягват.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Могат да се наблюдават следните нежелани реакции, наблюдавани при монотерапия и комбинирана терапия:

- Стомашно-чревни – късна диария, настъпваща повече от 24 часа след прилагане на продукта; гадене и повръщане; дехидратация, свързана с горните две реакции; констипация; нечести случаи на чревна обструкция, стомашно-чревни кръвоизливи, колит, вкл улцерозен, перфорация, анорексия, коремни болки и мукозит;
- Кръвни нарушения – обратима и дозозависима неутропения, фебрилна неутропения, анемия, тромбоцитопения;
- Инфекции – сепсис, понякога съпроводен с бъбречна недостатъчност, хипотония или циркулаторна недостатъчност;
- Общи реакции – остър холинергичен синдром (ранна диария, коремна болка, конюнктивит, ринит, хипотония, изпотяване, замаяност, зрителни смущения, саливация по време на вливанията или до 24 часа след тях), който отзвучава след прилагане на атропин; астения, хиперпирексия;
- Реакции на мястото на инфузията – болка и подуване;
- Реакции от сърдечно-съдовата система – хипертония по време и след инфузията;
- Дихателни нарушения – ранни реакции – диспнея, интерстициална пневмония и пневмонити;
- Кожни реакции – алоpecia;
- Имунни реакции – алергични реакции, рядко анафилаксия;
- Мускуло-скелетни реакции – крампи и парестезии;
- Лабораторни промени – повишени серумни нива на трансaminaзите, алкална фосфатаза, билирубина, креатинин, рядко липаза и амилаза, хипокалиемия;
- Централно-нервни реакции – нарушения на речта.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

В случай на предозирание пациентите трябва да бъдат оставени под наблюдение поради риск от тежка неутропения и диария. Не е известен специфичен антидот.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код L01XX19

Irinotecan е полусинтетично производно на camptocetin. Той е антинеопластичен продукт, специфичен инхибитор на ДНК-топоизомераза I. Той се метаболизира от карбоксилестеразата в повечето тъкани до SN-38, който е по-активен от Irinotecan при пречистено томоизомераза I и по-цитотоксичен от него по отношение на редица туморни клетъчни линии при опитни животни и хора. При инхибирането на топоизомераза I или SN-38 се получават лезии на едната верига на ДНК, което води до блокиране на репликационната „вила“ на ДНК и съответно до цитотоксичност. Цитотоксичността е времезависима и е специфична за S-фазата.

Irinotecan има широка антитуморна активност спрямо туморни модели при гризачи (аденокарцином P03 на ductus pancreaticus, аденокарцином MA16/C на млечната жлеза, аденокарцином C38 и C 51 на дебелото черво) и по отношение на човешки присадки (Co-4 аденокарцином на дебелото черво, Mx-1 аденокарцином на млечната жлеза, ST-15 и SC-16 стомашни аденокарциноми).

Irinotecan е активен спрямо тумори, освобождаващи Р-гликопротеин^{MDR} (винкристин- и доксорубицин-резистентни P388 левкемии).

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Irinotecan показва бифазен и трифазен профил на елиминиране. Средният плазмен клирънс е 15 L/h/m² и обемът на разпределение в условия на равновесни концентрации е 157 L/m². Плазменият полуживот на първата фаза на трифазния модел е 12 минути, на втората фаза-2,5 часа и на последната фаза-14,2 часа. Метаболитът SN-38 показва бифазен елиминационен профил със средно време на полуживот 13,8 часа. В края на инфузията при препоръчаната доза от 350 mg/m², пиковата плазмена концентрация на Irinotecan и SN-38 е 7,7 µg/ml и 56 ng/ml, съответно. Средната AUC е 34 µg.h/ml и 451 ng.h/ml, съответно. Наблюдаван е широка интериндивидуална вариабилност във фармакокинетичните параметри на SN-38.

Фармакокинетичните параметри, определени при три компартментния модел са подобни на тези , наблюдавани по-горе. Всички изследвания показват, че Irinotecan и SN-38 нарастват пропорционално с приложената доза, като тяхната фармакокинетика е независима от броя проведени цикли.

Irinotecan и SN-38 се свързват с плазмените протеини съответно в 65 % и 95 %.

Повече от 50% от приложената доза се отделя в непроменен вид в 33% през изпражненията и 22% през урината.

Наблюдавани са два пътя на метаболизиране:

- Хидролизиране от карбоксилестераза до активен метаболит SN-38, който се елиминира главно с глюкуронизация и по-малко от жлъчката и



бъбреците (по-малко от 0,5% от дозата irinotecan). SN-38 глюкуронид се хидролизира в червата.

• Cytochrome P450 3A ензимно-зависима оксидация, която води до отваряне на пиперидиновия пръстен с образуване на дериват на аминопентановата киселина и първичен аминов дериват.

Съвместното прилагане с 5-флуороурацил/фолинова киселина не влияе върху поведението на Irinotecan.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Irinotecan и SN-38 са мутагенни при теста за хромозомни аберации с СНО-клетки, както при микроядрения тест при мишки.

При теста на Еймс не се наблюдава мутагенен потенциал.

При опитни животни се доказва токсичност със симптоми от страна на кръвотворната и лимфната системи и алоpecia, които са обратими и дозозависими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Сорбитол

Млечна киселина

Натриев хидроксид

Хлороводородна киселина

Вода за инжекции

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Да не се смесва с други лекарства!

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

18 (осемнадесет) месеца.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Без специални условия на съхранение в оригиналната опаковка!

Флаконите с концентрат трябва да се пазят от светлина!

Разтворът на Irinotecan Actavis трябва да се използва веднага след разреждане, тъй като не съдържа антибактериални консерванти. Ако разтворът се приготвя при строго асептични условия, трябва да се изразходва до 24 часа при температура под 30°C или до 48 часа, съхраняван при температура от 2-8°C след първото разпечатване.

От микробиологична и химична гледна точка, разределеният разтвор трябва да се приложи веднага.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Irinotecan Actavis в кафяви стъклени флакони от 5 ml и 30 ml с капачки от синтетичен каучук с алуминиева обкатка, покрита с полипропиленово капаче.

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

С Irinotecan Actavis се трябва да се работи внимателно. Не трябва да се



употребяват маска, ръкавици и очила.

При контакт на кожата и лигавиците с разтвора, незабавно мястото трябва да се измие с вода и сапун.

Подготовка за интравенозно инфузия

Разтворите трябва да се приготвят асептично. Ако след реконституция във флаконите има преципитати, продуктът трябва да се изхвърли според стандартните процедури за работа с цитотоксични материали.

Нужното количество от продукта се изтегля асептично от флакона с калибрирана спринцовка и се инжектира в банка с 250 ml инфузионен разтвор 0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза. Банката се разклаща до пълно размесване.

Изхвърляне на отпадъците

Всички материали, използвани за разреждане и приложение на лекарството трябва да се изхвърлят според стандартите на здравното заведение за работа с цитотоксични материали.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Актавис” ЕАД

ул. “Атанас Дуков” № 29,
1407 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ
№20060824

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

29.12.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Септември, 2008

