

---

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>Н-3299-300</u> <u>30.10.08</u>
Одобрено: <u>20/08.07.08</u>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИРИНТО 20 mg / ml концентрат за инфузионен разтвор – 2 ml  
ИРИНТО 20 mg / ml концентрат за инфузионен разтвор – 5 ml

IRINTO 20 mg / ml concentrate for solution for infusion – 2 ml  
IRINTO 20 mg / ml concentrate for solution for infusion – 5 ml

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 2 ml съдържа 40 mg Иринотекан Хидрохлорид трихидрат (Irinotecan Hydrochloride Trihydrate).

Всеки флакон от 5 ml съдържа 100 mg Иринотекан Хидрохлорид трихидрат (Irinotecan Hydrochloride Trihydrate).

Помощни вещества: Сорбитол, натриева основа и др.  
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор  
Флаконите съдържат бистър, бледо жълт разтвор за инжектиране.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Показан при лечението на пациенти с 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

За приложение само при възрастни! Инжекционният разтвор трябва да се инфузира в периферна или централна вена.

#### Препоръчителна доза

При монотерапия (за лекувани преди това пациенти) – препоръчаната доза е 350 mg/m<sup>2</sup> приложен под формата на интравенозна инфузия с продължителност от 30 до 90 минути на всеки три седмици (виж т.4.4 и т.6.6).

При комбинирана терапия (за нелекувани преди това пациенти) – безопасността и ефективността в комбинация с 5-флуороурацил (5FU) и фолинова киселина (FA) са определяни при следните терапевтични режими (виж т.5.1):



- Иринотекан плюс 5FU/FA в двуседмичен режим. Дозата на Иринотекан е  $180 \text{ mg/m}^2$ , приложен веднъж на всеки 2 седмици под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 до 90 минути, последвана от инфузия на 5FU и FA.

#### **Корекции на дозата**

Иринотекан трябва да се прилага след подходящо възстановяване от всички нежелани лекарствени реакции до степен 0 или 1 по скалата на NCI-CTC (Общи критерии за токсичност на Националния Онкологичен Институт, САЩ) и когато свързаната с лечението диария спре напълно.

При започването на следващия курс терапия, при нужда дозата на Иринотекан и 5FU трябва да се намали в съответствие с най-тежката степен на нежеланите лекарствени реакции наблюдавани при предходното вливане. Лечението трябва да се отложи с 1 до 2 седмици за да се позволи възстановяване от свързаните с лечението нежелани лекарствени реакции.

Когато се наложи, дозата на Иринотекан и/или 5FU трябва да се намали с 15 до 20% при появата на следните нежелани лекарствени реакции:

- хематологична токсичност (неутропения 4 степен, фебрилна неутропения [неутропения 3-4 степен и хипертермия 2-4 степен], тромбоцитопения и левкоцитопения [4 степен]);
- нехематологична токсичност (3-4 степен).

#### **Продължителност на лечението**

Лечението с Иринотекан трябва да продължи до поява на обективно прогресиране на заболяването или до поява на недопустима токсичност.

#### **Особени популации**

##### **Пациенти с нарушена чернодробна функция**

При пациенти с билирубин  $> 1.0$  и  $\leq 1.5$  пъти горната граница на нормата (ГГН), опасността от тежка неутропения е повишена. Ето защо, при тези пациенти трябва да се организира често следене на пълната кръвна картина. Препоръчителната доза Иринотекан е  $350 \text{ mg/m}^2$ .

При пациенти с билирубин  $> 1.5$  и  $3.0$  пъти над ГГН, Иринотекан трябва да се прилага с особено внимание (виж т.4.3 и 4.4). Препоръчителната доза е  $200 \text{ mg/m}^2$ .

При пациенти с билирубин над 3 пъти над ГГН, Иринотекан не трябва да се прилага. Няма данни за проведена комбинирана терапия с Иринотекан на пациенти с нарушена чернодробна функция.

##### **Пациенти с нарушена бъбречна функция**

Иринотекан не се препоръчва при пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като не са провеждани изследвания при тази популация (виж т.4.4 и 5.2).

##### **Лица в напреднала възраст**

Не са провеждани специфични фармакокинетични изследвания при лица в напреднала възраст. Дозата обаче, трябва да бъде внимателно подбрана, поради по-голямата честота на понижени биологични функции при тази популация (виж т.4.4).

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към Иринотекан Хидрохлорид Трихидрат или към някое от помощните вещества.

- Хронични възпалителни стомашно-чревни заболявания или/и чревна обструкция.



- Анамнеза за тежка свръхчувствителност спрямо Иринотекан хидрохлорид трихидрат или към някое от помощните вещества.
- Бременност и кърмене
- Билирубин > 3 пъти над горната граница на нормата
- Тежка костномозъчна недостатъчност
- Функционално състояние (performance status) по скала на СЗО > 2
- Едновременно приложение с лекарствени продукти, съдържащи екстракт от жълт кантарион виж т.4.5

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Употребата на Иринотекан трябва да бъде ограничена до здравни заведения специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се извършва под контрола на лекар специалист в прилагането на противокарциномна терапия!

Имайки предвид вида и честотата на нежеланите лекарствени реакции, Иринотекан трябва да се назначава след преценка на ползата от него спрямо възможните рискове в следните случаи:

- при пациенти с рисков фактор, особено такива с функционално състояние по СЗО = 2.
- в редките случаи, когато се прецени че пациентите няма да спазват препоръките относно борбата с нежеланите лекарствени реакции (необходимост от незабавно и продължително противодиарийно лечение съчетано с прием на голямо количество течности при започването на късната диария). При подобни пациенти се препоръчва строго болнично наблюдение.

Когато Иринотекан се използва под формата на монотерапия, той обикновено се назначава съгласно 3-седмичната схема на дозиране. При пациенти нуждаещи се от тежка неутропения обаче, може да се обмисли схема на ежеседмично дозиране.

#### Късна диария

Пациентите трябва да са наясно с риска от късна диария, явяваща се след повече от 24 часа след прилагането на Иринотекан 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. Пациентите трябва бързо да уведомят своя лекар за случилото се и незабавно да започнат подходящо лечение. Пациенти с повишен риск от диария са такива, които преди това са били подложени на абдоминална или пелвисна лъчетерапия, пациенти с начална хиперлевкоцитоза, такива с функционално състояние по СЗО  $\geq 2$  и жени. Ако не се лекува правилно, диарията може да бъде животозастрашаваща, особено ако пациентът е същевременно и с неутропения.

Още при появата на първите течни изпражнения, пациентът трябва да започне да пие големи количества течности съдържащи електролити и трябва незабавно да се започне подходяща противодиарийна терапия. Противодиарийната терапия се предписва от заведението, в което се провежда лечението с Иринотекан. След изписване от болница, пациентът трябва да си набави предписаните лекарствени средства, за да лекува диарията веднага щом започне. Освен това, той трябва да уведоми лекуващия си лекар когато/ако се появи диария.

Препоръчаната в момента противодиарийна терапия се състои от високи дози лоперамид (4 mg на първия прием, след което по 2 mg на всеки 2 часа). Тази терапия трябва да продължи 12 часа след последното течно изхождане и не трябва да се променя. В никакъв случай лоперамид не трябва да се приема повече от 48 последователни часа в споменатата дозировка поради опасност от паралетичен илеус. Лоперамид никога не трябва да се прилага в продължение на по-малко от 12 часа.



Когато диарията е свързана с тежка неутропения (брой на неутрофилите  $< 500$  клетки/ $mm^3$ ), в допълнение към противодиарийното лечение трябва да се назначи профилактичен широкоспектърен антибиотик.

Освен антибиотично лечение, се препоръчва хоспитализация за овладяване на диарията в следните случаи:

- диария с повишена температура
- тежка диария (налагаща интравенозна рехидратация)
- диария персистираща повече от 48 часа след започването на терапията с лоперамид във високи дози.

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

При пациенти, получили тежка диария се препоръчва намаляване на дозата при следващите цикли на вливане (виж т.4.2).

### **Хематология**

По време на лечението с Иринотекан се препоръчва ежеседмично изследване на пълна кръвна картина. Пациентите трябва да са наясно с опасността от инфекции и с важността на повишената температура. Фебрилна неутропения (температура  $> 38$  °C и брой на неутрофилите  $\leq 1000$  клетки/ $mm^3$ ) трябва спешно да се лекува в болнична обстановка с широкоспектърни интравенозни антибиотици.

При пациенти с явления на тежки хематологични нарушения, се препоръчва дозата на Иринотекан да се намали при следващите вливания.

При пациенти с тежка диария е увеличен рискът от инфекции и хематологична токсичност. При пациентите с тежка диария трябва да се изследва пълна кръвна картина.

### **Чернодробни заболявания**

Преди началото на лечението и преди всеки цикъл на вливане трябва да се провеждат функционални чернодробни изследвания.

Пациентите с нарушена чернодробна функция (билирубин  $> 1$  и  $\leq 1.5$  пъти горната граница на нормата и трансаминази  $> 5$  пъти ГГН) са с по-голям риск от развитие на фебрилна неутропения или на тежка неутропения и трябва да бъдат проследявани стриктно. Иринотекан не трябва да се прилага при пациенти с билирубин  $> 3$  пъти над ГГН.

### **Гадене и повръщане**

Преди всяко прилагане на Иринотекан се препоръчва профилактична терапия с антиеметични лекарства. Често се съобщава за гадене и повръщане. Пациенти с повръщане придружено от късна диария трябва спешно да се хоспитализират за лечение.

### **Остър холинергичен синдром**

Ако се яви остър холинергичен синдром (дефиниран като ранна диария и съвкупност от симптомите изпотяване, абдоминални крампи, лакримация, миоза и саливация), трябва да се направи атропин сулфат 0.25 mg подкожно, освен при клинични противопоказания. При пациенти с астма трябва да се подхожда внимателно. При пациенти развили остър и тежък



холинергичен синдром се препоръчва профилактично прилагане на атропин сулфат при следващи вливания на Иринотекан.

#### **Лица в напреднала възраст**

Поради голямата честота на снижени биологични функции, особено на чернодробната функция при хора в напреднала възраст, изборът на дозировка при тази популация трябва да бъде внимателен (виж т.4.2).

#### **Пациенти с чревна обструкция**

Пациентите не трябва да се лекуват с Иринотекан до отстраняване на чревната обструкция.

#### **Пациенти с нарушена бъбречна функция**

Не са провеждани изследвания сред тази популация (виж т.4.2 и т.5.2).

#### **Други**

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

По време на, както и в продължение на поне три месеца след приключване на терапията трябва да се вземат мерки за контрацепция.

Тъй като този лекарствен продукт съдържа сорбитол, специално внимание се изисква при пациенти с фруктозна непоносимост.

Едновременното приложение на Иринотекан с кетоконазол, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион (които са инхибитори или индуктори на CYP3A4) могат да повлияят метаболизма на Иринотекан и затова трябва да бъдат избягвани (виж т.4.5).

#### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

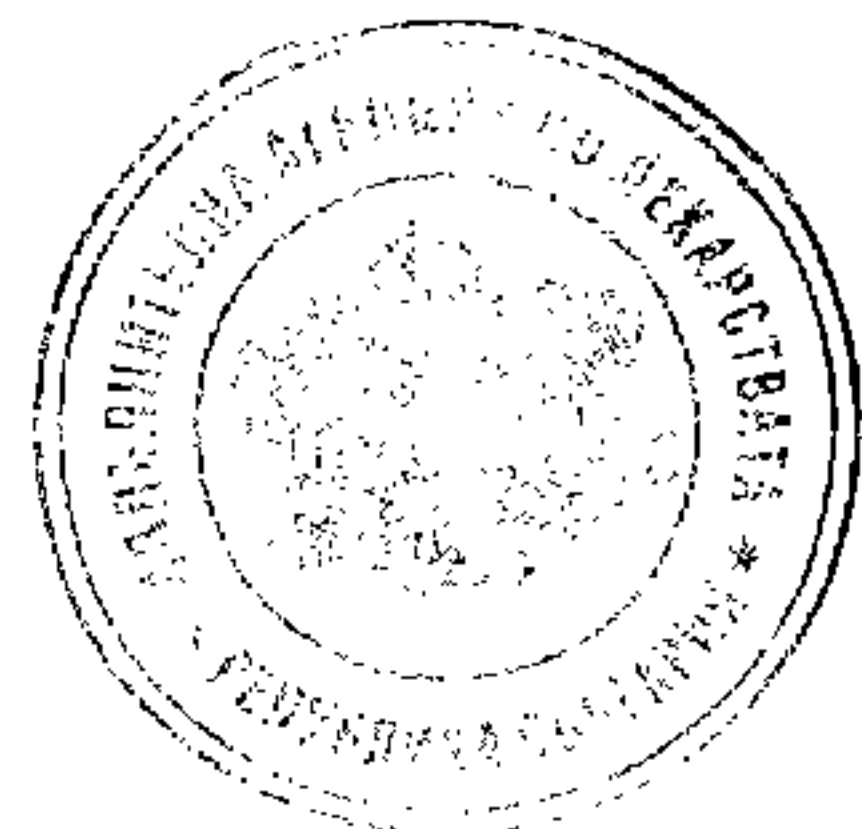
Не е изключено взаимодействие между иринотекан и невромускулните блокери. Тъй като Иринотекан има антихолинестеразно действие, лекарствата с антихолинестеразно действие могат да удължат невромускулните блокиращи ефекти на суксаметоний и невромускулната блокада на недеполяризиращите лекарства може да бъде неутрализирана.

В малко фармакокинетично проучване (n=5), в което Иринотекан 350 mg/m<sup>2</sup> е администриран едновременно с жълт кантарион 900 mg, наблюдава се понижаване на плазмената концентрация на активния метаболит (SN-38) на Иринотекан с 42 %.

Кoadминистрирането на Иринотекан с 5-флуороурацил / фолинова киселина не променя фармакокинетиката на Иринотекан.

Едновременното приложение на Иринотекан с кетоконазол, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион (които са инхибитори или индуктори на CYP3A4) могат да повлияят метаболизма на Иринотекан и затова трябва да бъдат избягвани.

#### **4.6. Бременност и кърмене**



## Бременност

Няма информация за прилагане на Иринотекан при бременни жени.

Доказано е, че Иринотекан е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при зайци и плъхове. Ето защо не трябва да се прилага по време на бременност. Жените в репродуктивна възраст трябва да се съветват да избягват забременяване и незабавно да уведомят лекуващия си лекар ако това се случи.

## Жени в детородна възраст

Жените в детородна възраст, получаващи Иринотекан трябва да бъдат посъветвани да избягват да забременяват, а в случай, че това стане, незабавно да уведомят лекуващия лекар.

## Кърмене

Маркиран с  $^{14}\text{C}$  Иринотекан беше открит в млякото на кърмещи плъхове. Не е известно дали Irinotecan се екскретира в човешкото мляко. Вследствие на това, тъй като съществува вероятност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се прекрати за целия период на лечение с Иринотекан.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността от замайване и зрителни смущения, които могат да възникнат в рамките на 24 часа след прилагане на Иринотекан, и да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини ако се появят тези симптоми.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните странични реакции се приемат за възможно или вероятно свързани с прилагането на Иринотекан са получени от 765 пациенти при препоръчаната доза  $350\text{mg}/\text{m}^2$  под формата на монотерапия, и от 145 пациенти лекувани с Иринотекан в комбинирана терапия с 5FU/FA на двуседмична схема в препоръчаната доза от  $180\text{mg}/\text{m}^2$ .

- **Стомашно-чревни нарушения**  
Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

### Стомашно-чревни нарушения:

**Късна диария** – диарията (настъпваща повече от 24 часа след прилагане) се явява дозоограничаваща токсичност на Иринотекан.

**При монотерапия** – тежка диария беше наблюдавана при 20 % от пациентите изпълняващи препоръките за овладяване на диарията. От възможните за оценяване цикли, 14 % получават тежка диария. Средното време за поява на първото течено изхождане е на петия ден след вливането.

**При комбинирана терапия** – тежка диария беше наблюдавана при 13,1 % от пациентите, изпълняващи препоръките за овладяване на диарията. От възможните за оценяване цикли, 3,9 % получават тежка диария.

Бяха докладвани редки случаи на псевдомембранозен колит, един от които е документиран бактериологично (*Clostridium difficile*).



### **Гадене и повръщане**

**При монотерапия** – тежки са при приблизително 10 % от лекуването с антиеметични лекарства пациенти.

**При комбинирана терапия** – наблюдавана е по-ниска честота на тежко гадене и повръщане (съответно 2,1 % и 2,8 % от пациентите).

### **Редки ( $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )**

**Нарушения на метаболизма и храненето:** Дехидратация

Съобщавани са случаи на епизоди на дехидратация, обикновено свързана с диария и/или повръщане.

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:** Наблюдавани са редки случаи на бъбречна недостатъчност, хипотензия или циркулаторна недостатъчност при пациенти, които са имали епизоди на дехидратация свързани с диария и/или повръщане.

### **Стомашно-чревни нарушения**

Констипация свързана с Иринотекан и/или лоперамид е наблюдавана в хода на монотерапия при по-малко от 10 % от пациентите и в хода на комбинирана терапия при 3,4 % от пациентите. Докладвани са чести случаи на стомашна обструкция, илеус или стомашно-чревни кръвоизливи и редки случаи на колит, включително тифлит, исхемичен и улцериращ колит. Докладвани са и редки случаи на чревна перфорация. Други леки явления включват анорексия, коремни болки и мукозит.

### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Неутропения е ограничаващ дозата токсичен ефект.

Неутропенията е обратима и некумулятивна; средното време за поява на най-ниските стойности е осмия ден, независимо от това дали е приложена монотерапия или комбинирана терапия.

**Монотерапия** – наблюдавана при 78,7 % от пациентите, като при 22,6 % от тях е тежка по степен (брой на неутрофилите под  $500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ ). От оценените цикли на вливане, 18 % имали брой на неутрофилите под  $1000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  в това число 7,6 % с брой на неутрофилите  $< 500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ .

Пълно възстановяване обикновено се постига до 22-ия ден.

При 6,2 % от пациентите, или 1,7 % от циклите беше докладвана висока температура с тежка неутропения. Инфекциозни епизоди са наблюдавани при около 10,3 % от пациентите (1,1 % от циклите) и са довели до смърт в 2 случая.

При около 58,7 % от пациентите е наблюдавана анемия (8% с хемоглобин  $< 8 \text{ g/dl}$  и 0.9 % с хемоглобин  $< 6.5 \text{ g/dl}$ ).

Тромбоцитопения ( $< 100 000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ ) е наблюдавана при 7,4 % от пациентите и 1,8 % от циклите като 0,9 % с брой тромбоцити  $< 50 000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  в 0,2 % от циклите. Почти всички пациенти се възстановяват до 22-ия ден.

**Комбинирана терапия** – Неутропения е наблюдавана при 82,5 % от пациентите, като при 9,8 % от тях е тежка по степен (брой на неутрофилите под  $500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ ). От оценените цикли на вливане, 67.3 % имали брой на неутрофилите под  $1000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  в това число 2.7 % с брой на неутрофилите  $< 500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ .

Пълно възстановяване обикновено се постига до 7-8 дни.





При 3.4 % от пациентите, или 0.9 % от циклите беше докладвана висока температура с тежка неутропения. Инфекциозни епизоди са наблюдавани при около 2.0 % от пациентите (0.5 % от циклите) и са свързани с тежка неутропения при около 2.1 % от пациентите и са довели до смърт в 1 случай.

Анемия е докладвана при около 97.2 % от пациентите (2.1 % с хемоглобин < 8 g/dl).

Тромбоцитопения (< 100 000 клетки/ $\text{mm}^3$ ) е наблюдавана при 32.6 % от пациентите и 21,8 % от циклите. Не е наблюдавана тежка тромбоцитопения (< 500 клетки/ $\text{mm}^3$ ).

Докладван е един случай на периферна тромбоцитопения с антитромбоцитни антитела.

#### *Инфекции и зарази*

Не чести случаи на бъбречна недостатъчност, хипотензия или циркулаторна недостатъчност са наблюдавани при пациенти, преживели сепсис.

- **Общи нарушения и реакции на мястото на приложение**

#### *Остър холинергичен синдром*

Тежък преходен остър холинергичен синдром е наблюдаван при 9 % от пациентите лекувани при режим на монотерапия и само при 1,4 % от пациентите на режим комбинирана терапия. Главните симптоми бяха определени като ранна диария и различни други симптоми като абдоминална болка, конюктивит, ринит, хипотензия, вазодилатация, изпотяване, тръпки, неразположение, замаяност, зрителни смущения, миоза, лакримация и усилена саливация, явяващи се по време на инфузирането или в рамките на първите 24 часа след вливане на Иринотекан. Тези симптоми отзвучават след прилагане на атропин.

Астенията е тежка при по-малко от 10 % от пациентите, лекувани при режим на монотерапия и при 6,2 % от пациентите на режим комбинирана терапия. Причинно-следствена връзка с Иринотекан не е ясно установена.

Висока температура при отсъствие на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения се яви при 12 % от пациентите на режим на монотерапия и при 6,2 % от пациентите на режим комбинирана терапия.

Рядко са съобщавани случаи за леки реакции на мястото на инфузия.

- **Сърдечни нарушения**

Съобщават се редки случаи на хипертензия по време или след инфузията.

- **Дихателни нарушения**

Рядко случаи на интерстициална пневмония и пневмонити, представени като белодробни инфилтрати. Докладвани са редки случаи на диспнея.

- **Нарушения на кожата и подкожните тъкани**

Честа и обратима алопеция

Не често се съобщава за леки по степен кожни реакции.

- **Имуни нарушения**

Съобщавани са леки по степен, не чести алергични реакции и редки анафилактични/анафлактоидни реакции.



- **Мускулно-скелетни нарушения**

Докладвани са ранни явления като мускулни контракции или крампи и парестезии.

- **Изследвания**

*При монотерапия* – преходни и леки до умерени повишения в серумните нива на трансаминазите, алкалната фосфатаза или билирубина са наблюдавани съответно при 9.2 %, 8.1 % и 1.8 % от пациентите, при липса на прогресиране на чернодробните метастази.

При 7,3 % от пациентите са наблюдавани преходни леки до умерени повишения в серумните нива на креатинина.

*При комбинирана терапия* – наблюдавани са преходни повишения в серумните нива (степен 1 и 2) на SGPT, SGOT, алкална фосфатаза или билирубин при съответно 15 %, 11%, 11 % и 10 % от пациентите, при отсъствие на прогресиращи чернодробни метастази. Преходни повишения от степен 3 бяха наблюдавани съответно при 0%, 0%, 0% и 1 % от пациентите. Не са наблюдавани повишения от степен 4.

Много рядко се съобщава за преходно увеличение на амилазата и/или липазата

Докладвани са редки случаи на хипокалиемия, главно свързана с диария и повръщане.

- **Нарушения на нервната система**

Има редки постмаркетингови съобщения за преходни речеви нарушения, свързани с инфузиите на Иринотекан.

#### 4.9. Предозиране

Няма докладвани случаи на предозиране. Под внимателно наблюдение по време на изследванията от фаза I са прилагани дози до  $750 \text{ mg/m}^2$ . Най-сериозните нежелани лекарствени реакции за които се съобщава за тежка неутропения и диария. Поради това, в случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат задържани в специализирано болнично звено. Не е известен антидот за Иринотекан.

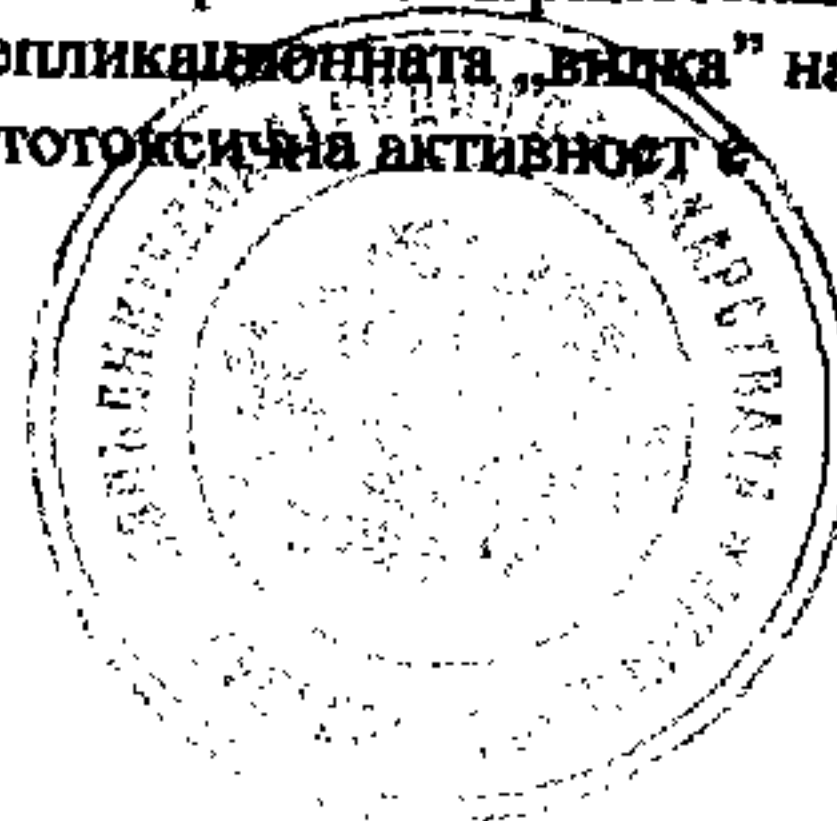
### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитостатичен инхибитор на топоизомераза I.  
АТС код: L01XX19

##### *Експериментални данни*

Иринотекан е полусинтетично производно на камптотедин. Той е антинеопластичен агент, който действа като специфичен инхибитор на ДНК топоизомераза I. Той се метаболизира от карбоксиетилестеразата в повечето тъкани до SN-38, който се оказва по-активен от Иринотекан при пречистена топоизомераза I и по-цитотоксичен от Иринотекан спрямо редица туморни клетъчни линии при гризачи и хора. Инхибирането на ДНК топоизомераза I от Иринотекан или SN-38 включва лезии на едната верига на ДНК, което блокира репликационната „вилка“ на ДНК и са отговорни за цитотоксичността. Доказана е, че тази цитотоксична активност е времезависима и е специфична за S-фазата.



In vitro се доказва, че Иринотекан и SN-38 не се разпознават значително от Р-гликопротеин MDR и проявяват цитотоксична активност спрямо доксорубин- и винкрисин- резистентни клетъчни линии.

Освен това Иринотекан има широка антитуморна активност in vivo спрямо туморни модели при гризачи (аденокарцином P03 на ductus pancreaticus, аденокарцином MA 16/C на млечната жлеза, аденокарцином C38 и C51 на дебелото черво) и спрямо човешки присадки (Co-4 аденокарцином на дебелото черво, Mx-1 аденокарцином на млечната жлеза, ST-15 и SC-16 стомашни аденокарциноми). Иринотекан е активен и спрямо тумори освобождаващи Р-гликопротеин<sup>MDR</sup> (винкрисин- и доксорубин- резистентни P388 левкемии).

Освен противотуморната активност на Иринотекан, най-значимият фармакологичен ефект на Иринотекан е блокирането на ацетилхолинестеразата.

### Клинични данни

При монотерапия – проведени са клинични изследвания от фази II/III върху повече от 980 пациенти с метастатичен колоректален карцином с неуспешна предходна терапия на основа 5-FU. Ефективността на Иринотекан е оценена при 765 пациенти с прогресиращо след 5-FU заболяване в момента на включване в изследването.

	Фаза III					
	Иринотекан спрямо поддържащи грижи			Иринотекан спрямо 5-FU		
	Иринотекан	Поддържащ и грижи	р-стойности	Иринотекан	5-FU	р-стойности
	n=183	n=90		n=127	n=129	
Преживяемост без прогресиране на VI месец (%)	НО	НО		33.5*	26.7	p=0.03
Преживяемост след 12 месеца (%)	36.2*	13.8	p=0.0001	44.8*	32.4	p=0.0351
Средна преживяемост (месеци)	9.2*	6.5	p=0.0001	10.8*	8.5	p=0.0351

НО: няма отношения

\*: Статистически значима разлика

По време на изследването от фаза II, извършено върху 455 пациенти на 8-седмичен дозов режим, преживяемостта без прогресиране след 6 месеца е 30 % и средната преживяемост е 9 месеца. Средното време на прогресиране е 18 седмици.

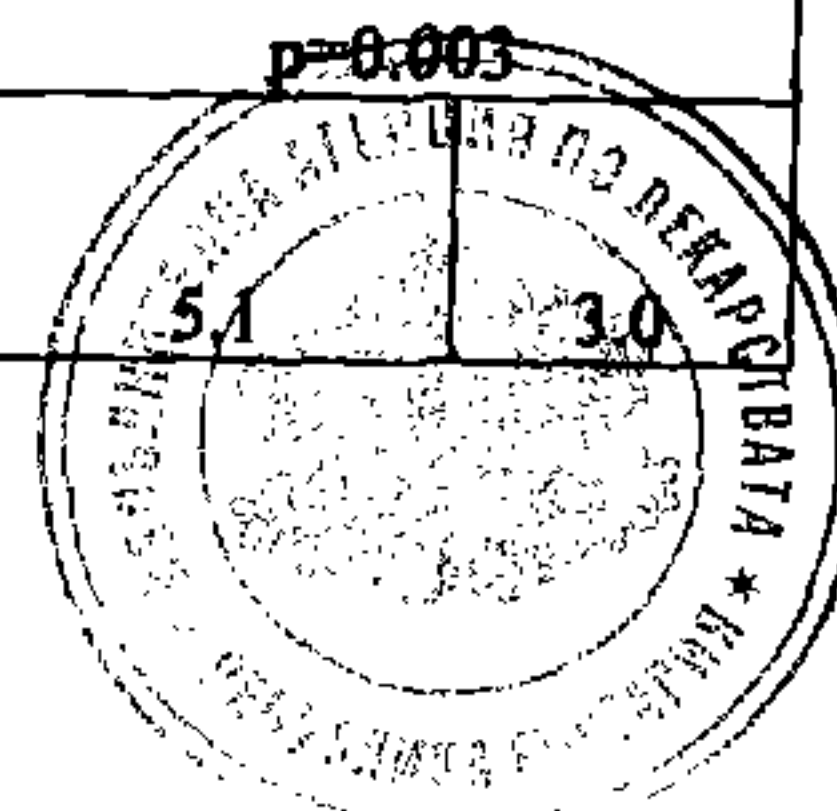
Освен това са проведени несравнителни изследвания от фаза II върху 304 пациенти лекувани на ежеседмичен режим в доза 125 mg/m<sup>2</sup> приложени под формата на интравенозна инфузия в продължение на 90 минути в 4 последователни седмици последвани от 2 седмици почивка. При тези изследвания, средното време на прогресиране е 17 седмици и средната преживяемост е 10 месеца. Подобен профил на безопасност е наблюдаван при ежеседмичен режим на дозиране при 193 пациенти с начална доза 125 mg/m<sup>2</sup>, в сравнение с 3-седмичния режим на дозиране. Средното време на поява на първото течно изхождане е било на 11-тия ден.



При комбинирана терапия е проведено изследване от фаза III върху 385 нелекувани преди това пациенти с метастатичен колоректален карцином лекувани или по двуседмична схема или по ежеседмична схема на дозиране. При двуседмичната схема, на първия ден вливането на Irinotecan  $180 \text{ mg/m}^2$  веднъж на 2 седмици е последвано от вливане на фолинова киселина ( $200 \text{ mg/m}^2$  под формата на двучасова интравенозна инфузия) и 5-флуороурацил ( $400 \text{ mg/m}^2$  под формата на интравенозен болус, последван от  $600 \text{ mg/m}^2$  под формата на 22-часова интравенозна инфузия). На втория ден фолиновата киселина и 5-флуороурацил са приложени в същите дози и схеми. При ежеседмичния режим, приложението на Irinotecan  $80 \text{ mg/m}^2$  е последвано от вливане на фолинова киселина ( $500 \text{ mg/m}^2$  под формата на двучасова интравенозна инфузия), след което 5-флуороурацил ( $2300 \text{ mg/m}^2$  под формата на 24-часова интравенозна инфузия) в хода на 6 седмици.

По време на изследванията на комбинираната терапия по двата гореописани режима, ефективността на Ириноректан е оценена при 198 лекувани пациенти.

	Комбиниран режим (n=198)		Ежеседмичен режим (n=50)		2-седмичен режим (n=148)	
	Иринотекаан + 5FU/FA	5FU/FA	Иринотекаан + 5FU/FA	5FU/FA	Иринотекаан + 5FU/FA	5FU/FA
Степен на повлияване (%)	40.8*	23.1*	51.2*	28.6*	37.5*	21.6*
p стойност	p<0.001		p=0.045		p=0.005	
Средно време на прогресиране (месеци)	6.7	4.4	7.2	6.5	6.5	3.7
p стойност	p<0.001		НЗ		p=0.001	
Средна продължителност на повлияване (месеци)	9.3	8.8	8.9	6.7	9.3	9.5
p стойност	НЗ		p=0.043		НЗ	
Средна продължителност на повлияване и стабилизация (месеци)	8.6	6.2	8.3	6.7	8.5	5.6
p стойност	p<0.001		НЗ		p=0.003	
Средно време до	5.3	3.8	5.4	5.0	5.1	3.0



неуспех лечението (месеци)						
	P=0.0014		H3		p<0.001	
р стойност						
Средно преживяемост (месеци)	16.8	1404	19.2	14.1	15.6	13.0
	p<0.028		H3		p=0.041	
р стойност						

SFU: 5флуороурацил

FA: фолинова киселина

H3: не е значимо

\*:по протоколен популационен анализ

При ежеседмичния режим, честотата на тежка диария е била 44,4 % при пациентите лекувани с Иринотекан в комбинация с SFU/FA и 25,6 % при пациенти лекувани само с SFU/FA. Честотата на тежка неутропения (брой на неутрофилите < 500 клетки/mm<sup>2</sup>) е била 5,8 % при пациентите лекувани с Иринотекан в комбинация с SFU/FA и 2,4 % при пациенти лекувани само с SFU/FA.

Освен това, средното време до отклонение от физическата годност е била значително по-дълго в групата на комбинираното лечение с Иринотекан, отколкото в групата, лекувана само с SFU/FA (p=0.046).

Качеството на живот е било оценено по време на изследванията от фаза III с помощта на въпросника EORTC QLQ-C30. Времето до дефинитивните нарушения постоянно настъпвало по-късно в групите на Иринотекан. Еволюцията на Общото здравословно състояние / Качество на живот била малко по-добра, макар и не значително, в групата на комбинираната терапия с Irinotecan, което показва, че ефективността на Иринотекан в комбинация може да бъде достигната без да се засяга качеството на живот.

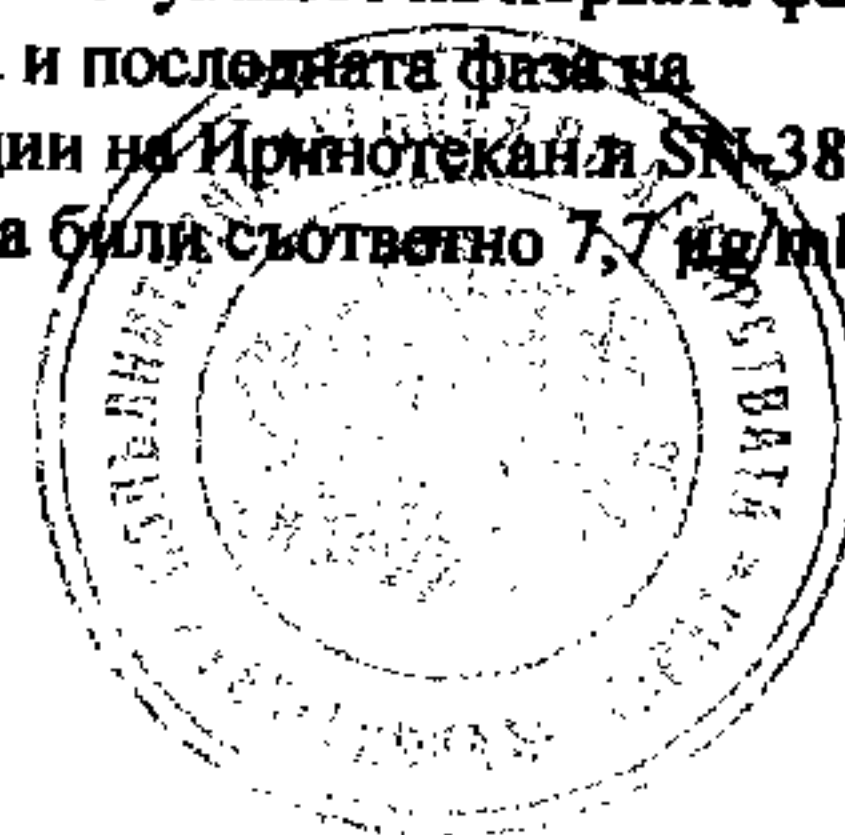
#### Фармакокинетични / Фармакодинамични данни

Интензивността на главните токсични явления наблюдаващи се при Иринотекан (напр. левкопения и диария) са свързани с експозицията (площ под кривата) на първоначалният лекарствен продукт и метаболита SN-38. Отбелязани са значими корелации между хематологичната токсичност (намаляване на белия кръвен ред и най-ниската стойност на неутрофилите) или интензивността на диарията и стойностите на площта под кривата за Иринотекан и метаболита SN-38 при монотерапия.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на Иринотекан и SN-38 (неговият активен метаболит) са оценени при 60 пациенти по време на изследванията от фаза I като се е прилагал препоръчания режим на дозиране, т.е. 30-минутна интравенозна инфузия на 100 до 750 mg/m<sup>2</sup>. Кинетичният профил на Иринотекан е независим от дозата. Различните изпитвани схеми за приложение на Иринотекан са били фармакокинетично сходни при пациентите, включени в клиничните изследвания.

Плазменият разпад е бил двуфазен или трифазен. Средният плазмен полуживот на първата фаза от трифазният модел е била 12 минути, втората фаза е била 2,5 часа и последната фаза на полуживот е била 13.8 часа. Средните пикови плазмени концентрации на Иринотекан и SN-38, получени в края на инфузията при препоръчаната доза 350 mg/m<sup>2</sup> са били съответно 7,7 ug/ml и



56 ng/ml със стойности на съответстващата площ под кривата (AUC) 34 µg.h/ml и 451 ng.h/ml. Обемът на разпределение при steady state (Vss) е бил голям и относително стабилен като функция на дозата със средна стойност 15 l/h/m<sup>2</sup> и не е варирала между циклите при един и същ пациент. Големи разлики между индивидите по отношение фармакокинетичните параметри са наблюдавани главно при SN-38.

Фармакокинетичен анализ на фаза II се е провела с Иринотекан при 148 пациента с метастази на колоректален карцином. Фармакокинетичните параметри определени чрез модела на изследване са били много близки до тези, получени при изследванията на фаза I.

Свързването с плазмените протеини in vitro за Иринотекан и SN-38 са били приблизително 65 % и 95 %.

Има два метаболитни пътя, всеки от който метаболит е 12 % от дозата:

- хидролиза от карбоксилестераза в активния метаболит SN-38. SN-38 се елиминира главно чрез глюкуронидация и последваща жлъчна и бъбречна екскреция (по-малко от 0.5 % от дозата Иринотекан). SN-38 глюкуронат след това вероятно се хидролизира в червата.
- цитохром P450 3A зависима оксидация в резултат на което се отваря външния пиперидинов пръстен с образуване на APC (derivat на аминопентановата киселина) и NPC (derivat на първичен амин).

Непроменения Иринотекан се открива в най-голяма степен в плазмата, последван от APC, SN-38 глюкуронат и SN-38. Само SN-38 има значителна цитотоксична активност. Клирънса на Иринотекан намалява с около 40 % при пациенти с билирубинемия между 1,5 и 3 пъти под нормалната граница.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Иринотекан и SN-38 са мутагенни in vitro при теста за хромозомни аберации с CHO-клетки, както и in vivo при микроядрения тест при мишки.

Оказва се обаче, че те нямат мутагенен потенциал при теста на Еймс (Ames).

При плъхове третираны веднъж седмично в продължение на 13 седмици с максимална доза 150 mg/m<sup>2</sup> (което е по-малко от половината от препоръчаната за хора доза), не са докладвани свързани с третирането тумори 91 седмици след края на вливанията.

С мишки, плъхове и кучета са проведени изследвания за токсичност с еднократна и неколнократна доза. Главните токсични ефекти са наблюдавани в хемопоетичната и лимфната система. При кучетата се докладва за късна диария свързана с атрофия и фокална некроза на чревната лигавица. Пак при кучета е наблюдавана алопеция.

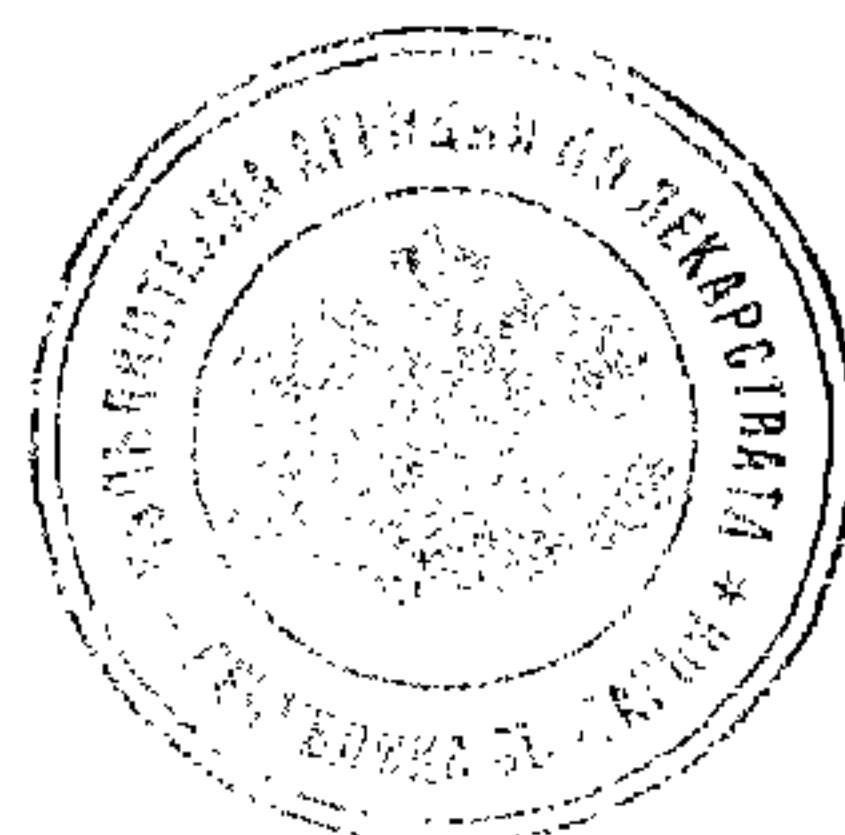
Тежестта на тези ефекти е обратима и пропорционална на дозата.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

#### Иринто 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор-2 ml

Сорбитол	90.00 mg
Млечна киселина	1.80 mg
Натриев хидроксид	q.s.



Хлороводородна киселина q.s.  
Вода за инжекция q.s. до 2 ml

**Ирино 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор-5ml**

Сорбитол 225.00 mg  
Млечна киселина 4.5 mg  
Натриев хидроксид q.s.  
Хлороводородна киселина q.s.  
Вода за инжекция q.s. до 5 ml

**6.2. Несъвместимости**

Не са известни.  
Да не се смесва с други лекарствени продукти.

**6.3. Срок на годност**

Срокът на годност на неотворен флакон е 24 месеца.

Разтворът на Иринотекан трябва да се използва непосредствено след приготвянето му, тъй като инфузионният разтвор не съдържа антибактериални консерванти. Приготвяният при асептични условия разтвор може да се прилага венозно до 12 часа, ако се съхранява при температура под 25 ° C или до 24 часа, ако се съхранява при температура 2°-8°C, след първоначалното му отваряне.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Флаконите трябва да се пазят от светлина.

**6.5. Данни за опаковката**

**Флакон от 2 ml**

Стъклен, цилиндричен флакон с кехлибарен цвят. Флаконът е затворен с 13мм хлоробутилова, гумена запушалка и запечатан с алуминиева пломба.

**Флакон от 5 ml**

Стъклен, цилиндричен флакон с кехлибарен цвят. Флаконът е затворен с 13мм хлоробутилова, гумена запушалка и запечатан с алуминиева пломба.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Както и другите антинеопластични агенти, с Иринотекан трябва да се работи и да се приготвя внимателно. Необходимо е да се употребяват маска, ръкавици и очила.

Ако разтворът влезе в контакт с кожата, незабавно трябва да се измие с вода и сапун. Ако контактът е с лигавиците, трябва да се измият незабавно с вода.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**Подготовка за интравенозно инфузиране:**



Както всички други инжекционни лекарства, разтворът на Ирипитекан трябва да се приготвя асептично!

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

Изтеглете асептично нужното количество от флакона с калибрирана спринцовка и го инжектирайте в банка или торбичка с 250 ml инфузионен разтвор на 0,9 % NaCl или 5 % глюкоза. Разтворът трябва старателно да се размеси чрез ръчно въртене.

**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**

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД  
гр. София 1172, “Г.М.Димитров” № 1, България  
тел: +359 2 962 54 54  
факс: +359 2 9603 703  
e-mail: info@tchaikapharma.com

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март, 2008

