

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗДАТЕЛ НА ИМЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Клм Рег. № 20060829
Разрешение № BG/МММБ-52329
05.11.2020

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иринотекан Актавис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Irinotecan Actavis 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 20 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат (*irinotecan hydrochloride trihydrate*).

2 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 40 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат.

5 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 100 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат.

15 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 300 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат.

25 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържат 500 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат.

Помощно вещество с известно действие

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 45 mg сорбитол (E 420), което е еквивалентно на 90 mg в 2 ml, 225 mg в 5 ml, 675 mg в 15 ml и 1 125 mg в 25 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Прозрачен, безцветен до бледожълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Иринотекан Актавис е 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.

Иринотекан Актавис в комбинация с цетуксимаб е показан за лечение на пациенти с метастатичен колоректален карцином, експресиращ рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), след неуспех на цитотоксична терапия, включваща иринотекан.

Иринотекан Актавис в комбинация с 5-флуороурацил, фолинова киселина и бевацизумаб е показан като лечение от първа линия при пациенти с метастатичен колоректален карцином.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителна доза:

При монотерапия (за лекувани преди това пациенти):

Препоръчителната доза е 350 mg/m², приложена под формата на интравенозна инфузия с



продължителност от 30 до 90 минути на всеки три седмици (вж. точка 4.4 и 6.6).

При комбинирана терапия (за нелекувани преди това пациенти):

Безопасността и ефикасността на иринотекан в комбинация с 5-флуороурацил (5FU) и фолинова киселина (FA) са определяни при следните терапевтични режими (вж. точка 5.1):

- Иринотекан плюс 5FU/FA в двуседмичен режим.

Препоръчителната доза на иринотекан е 180 mg/m^2 , приложена веднъж на всеки 2 седмици под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 до 90 минути, последвана от инфузия на фолинова киселина и 5-флуороурацил.

За дозировката и начина на приложение в комбинация с цетуксимаб, вижте продуктовата информация на този лекарствен продукт.

Обикновено се използва същата доза иринотекан, която е приложена в последните цикли от предходния терапевтичен режим с иринотекан. Иринотекан не трябва да се прилага по-рано от един час след края на инфузията с цетуксимаб.

За дозировката и начина на приложение в комбинация с бевацизумаб, вижте кратка характеристика на продукта бевацизумаб.

Адаптиране на дозата:

Иринотекан трябва да се прилага след подходящо възстановяване 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 е напълно овладяна.

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

Когато се наложи, дозата на иринотекан и/или 5FU трябва да се понижи с 15 до 20% при появата на следните нежелани събития:

- 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).

Препоръките за модификация на дозата на цетуксимаб при приложение в комбинация с иринотекан трябва да бъдат спазвани съгласно продуктовата информация на този лекарствен продукт.

За модификация на дозата на бевацизумаб при приложение в комбинация с иринотекан/5FU/FA, вижте кратка характеристика на продукта бевацизумаб.

Продължителност на лечението:

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

Специални популации:

Пациенти с нарушена чернодробна функция:

При монотерапия: началната доза на иринотекан се определя в зависимост от нивата на кръвния билирубин (до 3 пъти горната граница на нормата) при пациенти с функционален статус по СЗО ≤ 2 . При пациентите с хипербилирубинемия и протромбиново време удължено над 50%, клирънсът на иринотекан е понижен (вж. точка 5.2) и следователно рискът от



хематотоксичност е повишен. Следователно, при тази популация пациенти трябва да се провежда ежеседмично проследяване на пълната кръвна картина.

- При пациенти с билирубин до 1,5 пъти над горната граница на нормата (ГГН), препоръчителната доза иринотекан е 350 mg/m²,
- При пациенти с билирубин от 1,5 до 3 пъти ГГН, препоръчителната доза иринотекан е 200 mg/m²,
- Пациентите с билирубин над 3 пъти ГГН не трябва да бъдат лекувани с иринотекан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Не са налични данни за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с иринотекан в комбинация.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

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

Старческа възраст

Не са провеждани специфични фармакокинетични изследвания при лица в старческа възраст. Въпреки това, при тази популация дозата трябва да бъде внимателно подбрана, поради по-високата честота на понижени биологични функции. Тази популация изисква по-интензивно наблюдение. (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Иринотекан не трябва да се използва при деца.

Начин на приложение

Предназначен е за приложение само при възрастни пациенти. Готовият разтвор Иринотекан Актавис трябва да се инфузира в периферна или централна вена.

Иринотекан е цитотоксичен. За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение и специалните предупреждения при работа и изхвърляне вижте точка 6.6.

Иринотекан не трябва да се прилага болусно интравенозно или като интравенозна инфузия по-кратка от 30 минути или по-дълга от 90 минути.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към иринотекан или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Хронични възпалителни стомашно-чревни заболявания и/или чревна обструкция (вж. точка 4.4)
- Бременност и кърмене (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Билирубин >3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.4).
- Тежка костномозъчна недостатъчност.
- Функционално състояние по СЗО >2.
- Едновременна употреба с продукти, съдържащи жълт кантарион (вж. точка 4.5).

За допълнителни противопоказания при комбинирана терапия с цетуксимаб, бевацизумаб или капецитабин, вижте продуктовата информация на тези лекарствени продукти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на иринотекан трябва да бъде ограничена до здравни отделения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия, и трябва да се извършва само под контрола на лекар специалист в прилагането на противотуморна химиотерапия.



Като се има предвид вида и честотата на нежеланите лекарствени събития, иринотекан трябва да се назначава само след преценка на ползата от него спрямо възможните терапевтични рискове в следните случаи:

- при пациенти с рисков фактор, особено такива с функционално състояние по СЗО = 2.
- в редките случаи, когато се прецени, че е малко вероятно при пациентите да се спазват препоръките относно лечението на нежеланите лекарствени събития (необходимост от незабавно и продължително противодиарийно лечение, съчетано с прием на голямо количество течности при поява 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 по-внимателно проследяване или при такива, изложени на особено висок риск от тежка неутропения, обаче, може да се обмисли схема на ежеседмично дозиране (вж. точка 5.1).

Късна диария

Пациентите трябва да са наясно с риска от поява на късна диария, която настъпва след повече от 24 часа след прилагането на иринотекан, както и по всяко време преди следващия цикъл на вливане. При монотерапия средното време на поява на първите воднисти изпражнения е на петия ден след вливането на иринотекан. Пациентите трябва бързо да уведомят своя лекар за случилото се и незабавно да се започне подходящо лечение.

Пациенти с повишен риск от диария са тези, които преди това са били подложени на абдоминална или пелвисна лъчетерапия, пациенти с първоначална хиперлевкоцитоза, такива с функционален статус по СЗО ≥ 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 воднисти изпражнения пациентът трябва да започне да приема големи количества напитки, съдържащи електролити, и трябва незабавно да се започне подходяща противодиарийна терапия. Противодиарийната терапия се предписва от отделението, в което се провежда лечението с иринотекан. След изписване от болница пациентите трябва да си набавят предписаните лекарства, за да лекуват диарията веднага след възникването ѝ. Освен това те трябва да уведомят лекуващия си лекар или отделението, в което го лекуват с иринотекан, когато/ако се появи диария.

Препоръчваната в момента противодиарийна терапия се състои от високи дози лоперамид (4 mg при първи прием, след което по 2 mg на всеки 2 часа). Тази терапия трябва да продължи 12 часа след последните воднисти изпражнения и не трябва да се променя. В никакъв случай лоперамид не трябва да се прилага в продължение на повече от 48 последователни часа в указаната дозировка, поради опасност от паралитичен илеус, нито за 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 профилактично широкоспектърен антибиотик.

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

- диария, съчетана с повишена температура,
- тежка диария (налагаща интравенозна рехидратация),
- диария, персистираща повече от 48 часа след започването на терапия 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 понижаване на дозата при следващите цикли на вливане (вж. точка 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 $>38^{\circ}\text{C}$ и брой на неутрофилите $\leq 1\,000$ клетки/ mm^3) трябва спешно да се лекува в болнична обстановка с широкоспектърни интравенозни антибиотици.

При пациенти, които получат тежки хематологични нарушения се препоръчва дозата на иринотекан да се понижи при следващите вливания (вж. точка 4.2).

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

Чернодробно увреждане

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

Трябва да се провежда ежеседмично проследяване на пълната кръвна картина при пациентите с билирубин между 1,5 и 3 ГГН, поради намаления клирънс на иринотекан (вж. точка 5.2) и по този начин повишен риск от хематотоксичност при тази популация. За пациенти с билирубин >3 пъти над ГГН (вж. точка 4.3).

Гадене и повръщане

Преди всяко прилагане на иринотекан се препоръчва профилактична терапия с антиеметични продукти. Често се съобщава за гадене и повръщане. Пациенти с повръщане, придружено от късна диария, трябва да се хоспитализират за лечение възможно най-скоро.

Остър холинергичен синдром

При поява на 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 (вж. точка 4.8).

При пациенти с астма трябва да се подхожда с повишено внимание. При пациенти, развили остър и тежък холинергичен синдром, се препоръчва профилактично прилагане на атропин сулфат при следващи вливания на иринотекан.

Респираторни нарушения

Интерстициалната белодробна болест, представена като пулмонарни инфилтрати е нечеста по време на лечението с иринотекан. Интерстициалната белодробна болест може да бъде фатална. Рисковите фактори, възможно свързани с развитието на интерстициална белодробна болест включват употребата на пневмотоксични лекарства, лъчетерапия и колония-стимулиращи фактори. Пациентите с рискови фактори трябва да бъдат стриктно проследени за респираторни симптоми преди и по време на лечението с иринотекан.

Екстравазация

Въпреки, че иринотекан не е изразен везикант е необходимо да се предприемат мерки, за да се избегне екстравазация и мястото на инфузия трябва да се проследява за признаци на



възпаление. При поява на екстравазация се препоръчва промиване на мястото и прилагане на лед.

Старческа възраст

Поради по-високата честота на снижени биологични функции, особено на чернодробната функция при пациенти в старческа възраст, изборът на дозировка при тази популация трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Хронично възпалително чревно заболяване и/или чревна обструкция

Пациентите не трябва да се лекуват с иринотекан до отстраняване на чревната обструкция (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Не са провеждани изследвания сред тази популация (вж. точки 4.2 и 5.1).

Сърдечни нарушения

След лечение с иринотекан са наблюдавани миокардни исхемични събития, предимно при пациенти със съпътстващо сърдечно заболяване, с други известни рискови фактори за сърдечно заболяване или предходна цитотоксична химиотерапия (вж. точка 4.8). Следователно, пациентите с известни рискови фактори трябва да бъдат внимателно проследявани и трябва да се предприемат действия, за да се направи опит да се сведат до минимум всички подлежащи на промяна рискови фактори (напр. тютюнопушене, хипертония и хиперлипидемия).

Имуносупресивни ефекти/Повишена чувствителност към инфекции

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, имунокомпрометирани от химиотерапевтични средства, включително иринотекан, може да доведе до тежки или фатални инфекции. Ваксинацията с жива ваксина трябва да се избягва при пациенти, на които се прилага иринотекан. Може да се прилагат убити или инактивирани ваксини; обаче, повлияването от такива ваксини може да бъде отслабено.

Други

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

Трябва да се вземат контрацептивни мерки по време на лечението, както и поне три месеца след приключването му.

Едновременно приложение на иринотекан с мощни инхибитори (напр. кетоконазол) или индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, жълт кантарион) на СУРЗА4, може да промени метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Сорбитол

Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, освен при категорична необходимост. Трябва да бъде снета подробна анамнеза по отношение на симптомите на наследствена непоносимост към фруктоза при всеки пациент преди приложението на този лекарствен продукт.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че



практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не може да се изключи взаимодействие между иринотекан и **невромускулни блокери**. Иринотекан притежава антихолинестеразно действие, а лекарствата с антихолинестеразно действие могат да удължат невомускулния блокиращ ефект на суксаметоний, и невомускулната блокада на недеполяризиращите лекарства може да бъде антагонизирана.

Няколко проучвания са показали, че едновременното приложение на **антиконвулсанти**, индуктори на CYP3A4, (напр. карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин) водят до намалена експозиция на иринотекан, SN-38 и SN-38 глюкуронид и отслабват фармакодинамичните ефекти. Ефектите на подобни антиконвулсивни лекарства са били отразени чрез намаление на AUC на SN-38 и SN-38G с 50% или повече. В допълнение към индукцията на цитохром P450 3A4 ензимите, усиленото глюкурониране и увеличената жлъчна екскреция могат да имат роля за намалената експозиция на иринотекан и неговите метаболити.

Проучване е показало, че едновременното приложение с **кетоконазол** води до понижаване на AUC на APC с 87% и до повишение на AUC на SN със 109%, в сравнение с иринотекан, приложен самостоятелно.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, за които е известно, че потискат (напр. **кетоконазол**) или индуцират (напр. **рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин**) лекарствения метаболизъм чрез цитохром P450 3A4. Едновременното приложение на иринотекан с инхибитор/индуктор на този метаболитен път може да промени метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

В малко фармакокинетично проучване (n=5), в което 350 mg/m² иринотекан е бил приложен едновременно с 900 mg жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), е било наблюдавано понижаване с 42% на плазмената концентрация на активния метаболит на иринотекан SN-38. Жълтият кантарион (*St John's Wort*) понижава плазмените нива на SN-38. В следствие на това, жълт кантарион (*St John's Wort*) не трябва да се прилага едновременно с иринотекан (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на **5-флуороурацил/фолинова киселина** в комбиниран режим не променя фармакокинетиката на иринотекан.

Няма доказателства, че профилът на безопасност на иринотекан се повлиява от цетуксимаб и обратно.

Атазанавир сулфат

Едновременното приложение на атазанавир сулфат, инхибитор на CYP3A4 и UGT1A1, има потенциал да увеличи системната експозиция на SN-38 (активния метаболит на иринотекан). Лекарите трябва да вземат това предвид при едновременно приложение на тези лекарства.

Взаимодействия, общи за всички цитостатици:

Употребата на антикоагуланти е често поради повишения риск от тромботични събития при туморни заболявания. Ако са показани антикоагуланти, антагонисти на витамин К, се изисква по-често проследяване на INR (International Normalized Ratio), поради тесния им терапевтичен индекс, високата интраиндивидуална вариабилност на кръвната тромбогенност и възможността за взаимодействие между пероралните антикоагуланти и противораковата химиотерапия.



Едновременната употреба е противопоказана

- Ваксина срещу жълта треска: риск от фатална генерализирана реакция към ваксини.

Едновременната употреба не се препоръчва

- Живи атенюирани ваксини (с изключение на жълта треска): риск от системно, възможно фатално заболяване (напр. инфекции). Този риск се увеличава при лица, които вече са имуносупресирани.
Използвайте инактивирана ваксина, когато я има (полиомиелит).
- Фенитоин: Риск от обостряне на гърчове, в резултат на намаляването на фенитоиновата абсорбция от храносмилателния тракт вследствие на цитостатика.

Едновременна употреба, която трябва да се вземе предвид

- Циклоспорин, такролимус: прекомерна имуносупресия с риск от лимфопролиферация.

Няма данни, че профилът на безопасност на иринотекан е повлиян от цетуксимаб или обратното.

В едно проучване (AVF2107g) концентрациите на иринотекан са сходни при пациенти, получаващи болус иринотекан/5FU/FA (125 mg/m² иринотекан, 500 mg/m² 5-FU и 20 mg/m² левковорин, прилагани многократно през 6-седмични цикли, което се състои от 4-седмично лечение, последвано от 2-седмичен интервал без лечение) самостоятелно и в комбинация с бевацизумаб. Плазмените концентрации на SN-38 (активния метаболит на иринотекан) са били анализирани в подгрупа от пациенти (приблизително по 30 във всяко терапевтично рамо). Концентрациите на SN-38 са били средно с 33% по-високи при пациенти, получаващи иринотекан/5FU/FA в комбинация с бевацизумаб в сравнение с иринотекан/5FU/FA самостоятелно. Поради високата вариабилност между пациентите и ограничения им брой, не е сигурно, че наблюдаваните повишени нива на SN-38 се дължат на бевацизумаб. В рамото, приемащо бевацизумаб е имало слабо повишение на нежеланите събития диария и левкопения от степен 3/4. Съобщени са повече редукции на дозата на иринотекан при пациенти, получаващи иринотекан/5FU/FA в комбинация с бевацизумаб.

При пациенти, които развиват тежка диария, левкопения или неутропения при лечение с бевацизумаб и иринотекан в комбинация, дозата на иринотекан трябва да се адаптира така, както е описано в точка 4.2.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени в детеродна възраст

Жените в детеродна възраст и мъжете, трябва да използват подходяща контрацепция по време на лечението и 3 месеца след прекратяването му

Бременност

Няма информация за употребата на иринотекан при бременни жени.

Доказано е, че иринотекан е ембриотоксичен и тератогенен при животни. Въз основа на резултатите от проучвания, проведени върху животни и механизма на действие на иринотекан, това вещество не трябва да се използва по време на бременност, особено през първия триместър, освен при категорична необходимост. Във всеки отделен случай трябва да се прецени ползата от лечението спрямо възможния риск за плода. Следователно иринотекан не трябва да се прилага по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Не е известно дали иринотекан се екскретира в човешкото мляко. Маркиран с ¹⁴C иринотекан е бил открит в млякото на кърмещи плъхове. Следователно, поради възможността за поява на нежелани реакции при кърмачета, кърменето е противопоказано по време на лечение с иринотекан (вж. точка 4.3).



Фертилитет

Няма данни за влиянието на иринотекан върху фертилитета при хора. При животни са документирани нежелани реакции на иринотекан върху фертилитета на потомството (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността от замайване и зрителни нарушения, 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

Списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите събития е класифицирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежеланите реакции, описани в тази точка се отнасят за иринотекан. Няма доказателства, че профилът на безопасност на иринотекан се повлиява от цетуксимаб или обратното. В комбинация с цетуксимаб, допълнително съобщените нежелани реакции са били тези, очаквани с цетуксимаб (като акнеподобен обрив в 88%). За информация относно нежеланите реакции, свързани с иринотекан в комбинация с цетуксимаб, вижте кратката характеристика на продукта.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени **при пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация с иринотекан** в допълнение към тези, наблюдавани при монотерапия с капецитабин или наблюдавани при групи с по-висока честота в сравнение с монотерапията с капецитабин са:

Много чести нежелани лекарствени реакции, от всякаква степен: тромбоза/емболия;

Чести нежелани лекарствени реакции от всякаква степен: реакция на свръхчувствителност, сърдечна исхемия/инфаркт;

Чести нежелани лекарствени реакции от степен 3 и степен 4: фебрилна неутропения.

За пълна информация относно нежеланите реакции на капецитабин, направете справка с кратката характеристика на капецитабин.

Нежеланите лекарствени реакции от степен 3 и степен 4, съобщени **при пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация с иринотекан и бевацизумаб** в допълнение към тези, наблюдавани при монотерапия с капецитабин или наблюдавани при групи с по-висока честота в сравнение с монотерапията с капецитабин са:

Чести нежелани лекарствени реакции от степен 3 и степен 4: неутропения, тромбоза/емболия, хипертония и сърдечна исхемия/инфаркт.

За цялостна информация относно нежеланите реакции на капецитабин в комбинация с бевацизумаб, вижте кратките характеристики съответно на капецитабин и бевацизумаб.

Следните нежелани реакции се приемат за възможно или вероятно свързани с прилагането на иринотекан и са съобщени при 765 пациенти след прилагане на препоръчителната доза от 350 mg/m^2 при монотерапия и при 145 пациенти, лекувани с иринотекан в комбинация с 5FU/FA в схема с препоръчителната доза от 180 mg/m^2 , прилагана на всеки 2 седмици.

Инфекции и инфестации

Нечести: бъбречна недостатъчност, хипотония и кардио-циркулаторна недостатъчност са наблюдавани при пациенти, преживели сепсис.



Нарушения на кръвта и лимфната система

Неутропенията е дозоограничаващ токсичен ефект. Неутропенията е била обратима и некумулятивна; средното време за поява на най-ниски стойности са били 8 дни, независимо от това дали е приложена монотерапия или комбинирана терапия.

При монотерапия:

Много чести: **Неутропения** е била наблюдавана при 78,7% от пациентите и е била тежка (брой на неутрофилите <500 клетки/ mm^3 при 22,6% от пациентите. От оценените цикли на вливане 18% са имали брой на неутрофилите под 1 000 клетки/ mm^3 в това число 7,6% с брой на неутрофилите <500 клетки/ mm^3 . Пълно възстановяване обикновено е постигнато до 22-рия ден. Чести: При 6,2% от пациентите или 1,7% от циклите е била докладвана **висока температура с тежка неутропения**. Инфекциозни епизоди са наблюдавани при около 10,3% от пациентите (2,5% от циклите) и са били свързани с тежка неутропения при около 5,3% от пациентите (1,1% от циклите) и са довели до смърт в 2 случая.

Анемия е била докладвана при около 58,7% от пациентите (8% с хемоглобин <80 g/l и 0,9% с хемоглобин <65 g/l).

Тромбоцитопения ($<100\,000$ клетки/ mm^3) е била наблюдавана при 7,4% от пациентите и 1,8% от циклите като 0,9% с брой тромбоцити $\leq 50\,000$ клетки/ mm^3 в 0,2% от циклите.

Почти всички пациенти са се възстановили до 22-рия ден.

При комбинирана терапия:

Много чести: **Неутропения** е била наблюдавана при 82,5% от пациентите и е била тежка (брой на неутрофилите <500 клетки/ mm^3 при 9,8% от пациентите.

От оценените цикли на вливане 67,3% са имали брой на неутрофилите под 1 000 клетки/ mm^3 , в това число 2,7% с брой на неутрофилите <500 клетки/ mm^3 .

Пълно възстановяване обикновено е постигнато до 7-8 дни.

Чести: При 3,4% от пациентите и 0,9% от циклите е била докладвана **висока температура с тежка неутропения**. Инфекциозни епизоди са наблюдавани при около 2% от пациентите (0,5% от циклите) и са били свързани с тежка неутропения при около 2,1% от пациентите (0,5% от циклите) и са довели до смърт в 1 случай.

Анемия е била докладвана при 97,2% от пациентите (2,1% с хемоглобин <80 g/l).

Тромбоцитопения ($<100\,000$ клетки/ mm^3) е била наблюдавана при 32,6% от пациентите и 21,8% от циклите. Не е била наблюдавана тежка тромбоцитопения ($<50\,000$ клетки/ mm^3). От постмаркетинговия опит е бил докладван един случай на периферна тромбоцитопения с антитромбоцитни антитела.

От постмаркетинговия опит има съобщение за един случай на периферна тромбоцитопения с антитела срещу тромбоцитите.

Нарушения на имунната система

Нечести: Леки по степен алергични реакции.

Редки: Анафилактични/анафлактоидни реакции.

Нарушения на нервната система

Много редки: Преходни нарушения на говора, свързани с инфузирането на иринотекан.

Сърдечни нарушения

Редки: Съобщава се за редки случаи на хипертония по време на или след инфузията.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Интерстициална белодробна болест (представена като белодробни инфилтрати). Съобщават се ранни реакции като диспнея (вж. точка 4.4).



Стомашно-чревни нарушения

Късна диария

Диарията (настъпваща повече от 24 часа след прилагане) е дозолимитираща токсичност на иринотекан.

При монотерапия:

Много чести: Тежка диария е била наблюдавана при 20% от пациентите, изпълняващи препоръките за овладяване на диарията. От оценените цикли, 14% получават тежка диария. Средното време за поява на първото течено изхождане е на ден 5 след вливането на иринотекан.

При комбинирана терапия:

Много чести: Тежка диария е била наблюдавана при 13,1% от пациентите, изпълняващи препоръките за овладяване на диарията. От възможните за оценяване цикли 3,9% получават тежка диария.

Нечести: Докладвани са случаи на **псевдомембранозен колит**, един от които е бил документиран бактериологично (*Clostridium difficile*).

Гадене и повръщане

При монотерапия:

Много чести: Гаденето и повръщането са били тежки при приблизително 10% от пациентите, лекувани с антиеметици.

При комбинирана терапия:

Чести: Била е наблюдавана по-ниска честота на тежко гадене и повръщане (съответно 2,1% и 2,8% от пациентите).

Дехидратация

Чести: Съобщава се за епизоди на дехидратация, често свързани с диария и/или повръщане.

Нечести: Наблюдавани са случаи на бъбречна недостатъчност, хипотония или кардио-циркулаторна недостатъчност при пациенти, които са имали епизоди на дехидратация, свързани с диария и/или повръщане.

Други стомашно-чревни нарушения

Чести: **Констипация**, свързана с иринотекан и/или лоперамид, е била наблюдавана:

- в хода на монотерапия при по-малко от 10% от пациентите,
- в хода на комбинирана терапия при 3,4% от пациентите.

Нечести: Докладвани са случаи на чревна обструкция, илеус или стомашно-чревни кръвоизливи.

Редки: Колит, включително тифлит (неутропеничен ентероколит), исхемичен и улцеративен колит, чревна перфорация.

Редки случаи на симптоматичен или асимптомен панкреатит са били асоциирани с терапията с иринотекан.

Други леки събития включват анорексия, коремни болки и мукозит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Обратима алопеция.

Нечести: Леки по степен кожни реакции.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: Ранни ефекти като мускулни контракции или крампи и парестезии.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение



Остър холинергичен синдром

Чести: Тежък преходен остър холинергичен синдром е бил наблюдаван при 9% от пациентите, лекувани при режим на монотерапия и само при 1,4% от пациентите на режим комбинирана терапия. Главните симптоми са били определени като ранна диария и различни други симптоми като абдоминална болка, конюнктивит, ринит, хипотония, вазодилатация, изпотяване, тръпки, неразположение, замаяност, зрителни смущения, миоза, лакримация и усилена саливация, които се появяват по време на инфузирането или в рамките на първите 24 часа след вливане на иринотекан. Тези симптоми отзвучават след прилагане на атропин (вж. точка 4.4).

Астенията е била 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 била ясно установена.

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

Нечести: Леки реакции на мястото на инфузия.

Изследвания

При комбинирана терапия:

Много чести: 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 са наблюдавани съответно при 0%, 0%, 0% и 1% от пациентите. Не са били наблюдавани повишения от степен 4.

Нечести: Повишени трансаминази, алкална фосфатаза и билирубин (степен 3).

При монотерапия:

Чести: Преходни и леки до умерени повишения в серумните нива на трансаминазите, алкалната фосфатаза или билирубина съответно при 9,2%, 8,1% и 1,8% от пациентите при липса на прогресиране на чернодробните метастази. При 7,3% от пациентите са били наблюдавани преходни леки до умерени повишения в серумните нива на креатинина.

Редки: Хипокалиемия и хипонатриемия, главно свързани с диария и повръщане.

Много редки: Преходно увеличение на амилазата и/или липазата.

Постмаркетингово наблюдение

Честотата от постмаркетинговото наблюдение е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

С неизвестна честота: гъбични инфекции (например пневмония, предизвикана от *Pneumocystis jirovecii*, бронхопулмонарна аспергилоза, системна кандидоза), вирусни инфекции (например херпес зостер, грип, реактивация на хепатит В, цитомегаловирусен колит).

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: чернодробна стеатоза, стеатозен хепатит.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка



подоziata нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има съобщения за случаи на предозиране при дози надвишаващи приблизително два пъти препоръчителната терапевтична доза, което може да бъде фатално. Най-сериозните нежелани лекарствени реакции, за които се съобщава са тежка неутропения и диария. Не е известен антидот за иринотекан. Трябва да се приложат максимални поддържащи грижи, за да се предотврати дехидратацията поради диария и да се лекуват инфекциозните усложнения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитостатичен инхибитор на топоизомераза I, АТС код: L01XX19

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Иринотекан е полусинтетично производно на камптотecin. Той е антинеопластичен агент, който действа като специфичен инхибитор на ДНК топоизомераза I. Той се метаболизира от карбоксилестеразата в повечето тъкани до SN-38, който е 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 "вилница" на ДНК, и са отговорни за цитотоксичността. Доказано е, че тази цитотоксична активност е време-зависима и е специфична за S-фазата.

In vitro е доказано, че иринотекан и SN-38 не се разпознават значително от Р-гликопротеин MDR и проявяват цитотоксична активност спрямо доксорубин и винкристин резистентни клетъчни линии.

Освен това иринотекан има широка антитуморна активност *in vivo* спрямо туморни модели при гризачи (аденокарцином P03 на ductus pancreaticus, аденокарцином MA16/C на млечната жлеза, аденокарциноми 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, експресиращи Р-гликопротеин MDR (винкристин- и доксорубин-резистентни P388 левкемии).

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

Клинична ефикасност и безопасност

При монотерапия: Проведени са клинични проучвания фази II/III при повече от 980 пациенти (на терапевтичен режим с приложение на всеки 3 седмици) с метастатичен колоректален карцином с неуспешна предходна терапия с 5-FU. Ефективността на иринотекан е била оценена при 765 пациенти, с документирана прогресия след лечение с 5-FU в момента на включване в проучването.

	Фаза III					
	Иринотекан спрямо поддържащи грижи			Иринотекан спрямо 5-FU		
	Иринотекан n=183	Поддържащи грижи n=90	p-стойност	Иринотекан n=127	5-FU n=129	p-стойност
Преживяемост без прогресия	НП	НП		33,5*	26,7	p=0,03



на 6-ия месец (%)						
Преживяемост на 12-ия месец (%)	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

НП: неприложимо

*: Статистически значима разлика

В проучване фаза II, проведено при 455 пациенти на дозов режим на всеки 3-седмици, преживяемостта без прогресия на 6-я месец е била 30% и средната преживяемост е била 9 месеца. Средното време до прогресия е било 18 седмици.

В допълнение са били проведени несравнителни проучвания фаза II при 304 пациенти, лекувани на ежеседмичен режим в доза 125 mg/m², приложени под формата на интравенозна инфузия в продължение на 90 минути в 4 последователни седмици, последвани от 2 седмици почивка. При тези проучвания средното време на прогресия е било 17 седмици и средната преживяемост е била 10 месеца. Подобен профил на безопасност е наблюдаван при ежеседмичния режим на дозиране при 193 пациенти с начална доза 125 mg/m² в сравнение с 3-седмичния режим на дозиране. Средното време на поява на първото диарично изхождане е било на 11-я ден.

При комбинирана терапия: Проучване от фаза III е било проведено при 385 нелекувани преди това пациенти с метастатичен колоректален карцином, лекувани или по двуседмична схема (вж. точка 4.2), или по ежеседмична схема на дозиране. При двуседмичната схема, на първия ден вливането на иринотекан 180 mg/m² веднъж на две седмици е било последвано от вливане на фолинова киселина (200 mg/m² под формата на двучасова интравенозна инфузия) и 5-флуороурацил (400 mg/m² под формата на интравенозен болус, последван от 600 mg/m² под формата на 22-часова интравенозна инфузия). На втория ден фолиновата киселина и 5-флуороурацил са били приложени в същите дози и схеми. При ежеседмичния режим, приложението на иринотекан 80 mg/m² е било последвано от вливане на фолинова киселина (500 mg/m² под формата на двучасова интравенозна инфузия), след което 5-флуороурацил (2300 mg/m² под формата на 24 часова интравенозна инфузия) в продължение на 6 седмици.

По време на изпитванията на комбинираната терапия по двата гореописани режима ефективността на иринотекан е била оценена при 198 лекувани пациенти:

	Комбинирани режими (n=198)		Ежеседмичен режим (n=50)		2-седмичен режим (n=148)	
	Иринотекан +5FU/FA	5FU/FA	Иринотекан +5FU/FA	5FU/FA	Иринотекан +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	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6



продължителност на повлияване и стабилизация (месеци)						
p стойност	p<0,001		H3		p=0,003	
Средно време до неуспех на лечението (месеци)	5,3	3,8	5,4	5,3	3,8	5,4
p стойност	p=0,0014		H3		p<0,001	
Средна преживяемост (месеци)	16,8	14,0	19,2	16,8	14,0	19,2
p стойност	p=0,028		H3		p=0,041	

5FU: 5-флуороурацил

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 5FU/FA, и 25,6% при пациентите, лекувани само с 5FU/FA. Честотата на тежка неутропения (брой на неутрофилите <500 клетки/mm³) е била 5,8% при пациентите, лекувани с иринотекан в комбинация с 5FU/FA и 2,4% при пациентите, лекувани само с 5FU/FA.

Освен това, средното време до отклонение от физическата годност е било значително по-дълго в групата на комбинираното лечение с иринотекан, отколкото в групата, лекувана само с 5FU/FA (p=0,046).

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

В комбинирана терапия с цетуксимаб

Ефикасността на комбинацията на цетуксимаб с иринотекан е изследвана в 2 клинични проучвания. Общо 356 пациенти с метастатичен колоректален карцином, експресиращ EGFR, за които цитотоксичната терапия с иринотекан наскоро се е оказала неуспешна и които са били с функционален статус по Karnofski поне 60, но по-голямата част от които с функционален статус по Karnofski ≥80, са получили комбинирано лечение.

EMR 62 202-007: Това рандомизирано проучване сравнява комбинацията на цетуксимаб и иринотекан (218 пациенти) с монотерапия с цетуксимаб (111 пациенти).

IMCL CP02-9923: Това отворено проучване с едно рамо изследва комбинираната терапия при 138 пациенти.

Данните за ефикасност, получени в резултат на тези проучвания са обобщени в таблицата по-долу:

Study	N	ORR		DCR		PFS (months)		OS (months)	
		n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	Median	95%CI	Median	95%CI
Cetuximab + Irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50 (22.9)	17.5, 29.1	121 (55.5)	48.6, 62.2	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6



IMCL CP02- 9923	138	21 (15.2)	9.7, 22.3	84 (60.9)	52.2, 69.1	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
Cetuximab									
EMR 62 202- 007	111	12 (10.8)	5.7, 18.1	36 (32.4)	23.9, 42.0	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1

CI = доверителен интервал; DCR = честота на контрол на болестта (пациенти с пълен или частичен отговор или стабилизиране на заболяването поне за 6 седмици); ORR = честота на обективен отговор (пациенти с частичен или пълен отговор); OS = обща преживяемост; PFS преживяемост без прогресия.

Ефикасността на комбинацията от цетуксимаб и иринотекан е по-голяма от тази при монотерапия с цетуксимаб по отношение на честотата на обективен отговор (ORR), честотата на контрол на болестта (DCR) и преживяемостта без прогресия (PFS). Рандомизираното проучване не показва ефекти върху общата преживяемост (коефициент на риск, HR 0,91, p=0,48).

В комбинирана терапия с бевацизумаб

Рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично проучване е оценило бевацизумаб в комбинация с иринотекан/5FU/FA като първа линия лечение на метастазирал карцином на дебелото черво или ректума (проучване AVF2107g). Добавянето на бевацизумаб към комбинацията иринотекан/5FU/FA води до статистически значимо повишение на общата преживяемост. Клинична полза, измерена чрез общата преживяемост, е била наблюдавана във всички предварително специфицирани подгрупи пациенти, включително тези, определени по възраст, пол, статус, локализация на първичния тумор, брой на засегнатите органи и продължителност на метастатичното заболяване. Резултатите от ефикасността на проучването AVF2107g са обобщени в таблицата по-долу.

	AVF2107g	
	Група 1 Irinotecan/5FU/FA + плацебо	Група 2 Irinotecan/5FU/FA + Avastin ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Медиана на време (месеци)	15,6	20,3
95% доверителен интервал	14,29-16,99	18,46-24,18
Рисков коефициент ^b		0,660
p стойност		0,00004
Преживяемост без прогресия		
Медиана на време (месеци)	6,2	10,6
Рисков коефициент ^b		0,54
p стойност		< 0,0001
Обща степен на отговор		
Степен (%)	34,8	44,8
95% доверителен интервал	30,2-39,6	39,9-49,8
p стойност		0,0036
Продължителност на отговора		
Медиана на време (месеци)	7,1	10,4
25-75 персентил (месеци)	47-118	6,7-15,0

^a 5 mg/kg на всеки 2 седмици

^b По отношение на контролната група



Фармакокинетични/Фармакодинамични данни

Тежестта на главните токсичности наблюдавани при иринотекан (напр. левкопения и диария) е свързана с експозицията (AUC) на основното лекарство и метаболита SN-38. Значителни корелации са били наблюдавани между хематологичната токсичност (намаление на белите кръвни клетки и най-нисък брой на неутрофилите) или тежестта на диарията и AUC стойностите на иринотекан и метаболита SN-38 при монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

В проучване от фаза I при 60 пациента с режим на дозиране от 100 до 750 mg/m² като 30-минутна интравенозна инфузия на всеки три седмици, иринотекан е показал двуфазен или трифазен профил на елиминиране. Средният плазмен клирънс е бил 15 l/h/m², обемът на разпределение в равновесно състояние (V_{ss}): 157 l/m². Средният плазмен полуживот на първата фаза от трифазния модел е бил 12 минути, втората фаза е била 2,5 часа и последната фаза на полуживот е била 14,2 часа. SN-38 е показал двуфазен профил на елиминиране със средно терминално време на полуживот 13,8 часа. Средните максимални плазмени концентрации на иринотекан и SN-38, получени в края на инфузията при препоръчаната доза 350 mg/m² са били съответно 7,7 µg/ml и 56 ng/ml със стойности на съответстващата площ под кривата (AUC) 34 µg.h/ml и 451 ng.h/ml. Големи разлики между индивидите по отношение на фармакокинетичните параметри са наблюдавани главно при SN-38.

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ на иринотекан при 148 пациенти с метастатичен колоректален карцином, лекувани с различни схеми и различни дози в проучвания от фаза II. Фармакокинетичните параметри, очаквани при трикомпонентния модел са били сходни с тези, наблюдавани в проучванията от фаза I. Всички проучвания са показали, че експозицията на иринотекан (CPT-11) и SN-38 се увеличава пропорционално с приложената доза CPT-11; тяхната фармакокинетика е независима от броя на предходните цикли и схемата на приложение.

Свързването с плазмените протеини *in vitro* за иринотекан и SN-38 е било приблизително съответно 65% и 95%.

Балансът на масата и метаболитните проучвания с белязано с 14-C лекарство са показали, че повече от 50% от интравенозно приложената доза иринотекан се екскретира като непроменено лекарство, 33% с фекалиите, главно чрез жлъчните пътища и 22% с урината.

Всеки един от два метаболитни пътя допринася с поне 12% от дозата:

- Хидролиза от карбоксилестераза до активния метаболит SN-38. SN-38 се елиминира главно чрез глюкурониране и по-нататък чрез жлъчна и бъбречна екскреция (по-малко от 0,5% от дозата иринотекан). SN-38 глюкуронидът последващо вероятно се хидролизира в червата.
- Цитохром P450 3A ензим-зависимо оксидиране, водещо до отваряне на външния пиперидинов пръстен с образуване на APC (дериват на аминопентаноевата киселина) и NPC (първичен аминов дериват) (вж. точка 4.5)

Непромененият иринотекан е основното вещество в плазмата, следвано от APC, SN-38 глюкуронид и SN-38. Само SN-38 има значителна цитотоксична активност.

Клирънсът на иринотекан е намален с около 40% при пациенти с хипербилирубинемия между 1,5 и 3 пъти горната граница на нормата. При тези пациенти доза от 200 mg/m² иринотекан води до плазмена експозиция на лекарството сравнима с тази, наблюдавана при 350 mg/m² при карциномни пациенти с нормални чернодробни параметри.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Иринотекан и SN-38 са показали мутагенност *in vitro* при теста за хромозомни аберации с CHO-клетки, както и *in vivo* при микронуклеарен тест при мишки. Оказва се обаче, че те нямат мутагенен потенциал при теста на Еймс (Ames).

При плъхове, третирані веднъж седмично в продължение на 13 седмици с максимална доза 150 mg/m² (което е по-малко от половината от препоръчваната доза за хора), не се докладват свързани с третирането тумори, 91 седмици след края на вливанията.

С мишки, плъхове и кучета се провеждат изследвания за токсичност на иринотекан с еднократна и многократни дози. Главните токсични ефекти са наблюдавани в хемопоеичната и лимфната системи. 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 била пропорционална на дозата и обратима.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол
Млечна киселина
Натриев хидроксид
Хлороводородна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

18 месеца

Разтворът на Иринотекан Актавис 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 отваряне.

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

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Няма специални условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Флаконите с концентрат трябва да се пазят от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Кафяви стъклени флакони с обем 5 ml, 20 ml и 30 ml с капачки от синтетичен каучук с алуминиева обкатка, покрита с полипропиленово капаче.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

Подготовка за интравенозна 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. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20060824

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 декември 2006 г.

Дата на последно подновяване: 07 март 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

