

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иринотекан Новамед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Irinotecan Novamed 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Практика характеристика на продукта Приложение I	
Им. Рег. №	20180005
Им. Рег. №	63885
БГ/МА/МР	07-11-2023
Срок валидност	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 20 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат (irinotecan hydrochloride trihydrate), еквивалентен на 17,33 mg/ml иринотекан (irinotecan).

Всеки флакон Иринотекан Новамед от 2 ml, 5 ml, 15 ml или 25 ml съдържа съответно 40 mg, 100 mg, 300 mg и 500 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Сорбитол

Иринотекан Новамед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 90 mg сорбитол във всеки 2 ml от разтвора, което е еквивалентно на 90 mg/2 ml.

Иринотекан Новамед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 225 mg сорбитол във всеки 5 ml от разтвора, което е еквивалентно на 225 mg/5 ml.

Иринотекан Новамед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 675 mg сорбитол във всеки 15 ml от разтвора, което е еквивалентно на 675 mg/15 ml.

Иринотекан Новамед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 1125 mg сорбитол във всеки 25 ml от разтвора, което е еквивалентно на 1125 mg/25 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (pH 3,0 – 4,0)

Бистър, жълт разтвор, свободен от видими частици

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Иринотекан Новамед е показан за лечение на пациенти с напреднал колоректален карцином:

- в комбинация с 5-флуороурацил и фолинова киселина при пациенти без предшестваща химиотерапия за напреднало заболяване,
- като монотерапия при пациенти, които не са се повлияли от стандартна схема, съдържаща 5-флуороурацил.

Иринотекан в комбинация с цетуксимаб, е показан за лечение на пациенти с метастатичен колоректален карцином с див тип RAS ген, с експресия на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), които не са получавали предшестващо лечение за метастатично заболяване или след неуспех на цитотоксична терапия, включваща иринотекан (вж. точка 5.1).

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

Иринотекан в комбинация с капецитабин със или без бевацизумаб, е показан за лечение от първа линия при пациенти с метастатичен колоректален карцином.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За приложение само при възрастни. Иринотекан Новамед инфузионен разтвор трябва да се прилага чрез инфузия в периферна или централна вена.

Препоръчителна дозировка

Монотерапия (при лекувани преди това пациенти)

Препоръчителната доза иринотекан е 350 mg/m^2 , приложена като интравенозна инфузия с продължителност 30-90 минути на всеки три седмици (вж. точки 4.4 и 6.6).

При комбинирана терапия (при нелекувани преди това пациенти)

Безопасността и ефикасността на иринотекан в комбинация с 5-флуороурацил (5FU) и фолинова киселина (FA) са били оценени при следната схема (вж. точка 5.1)

- **Иринотекан плюс 5FU/FA на всеки 2 седмици**

Препоръчителната доза иринотекан е 180 mg/m^2 , приложена веднъж на всеки 2 седмици като интравенозна инфузия с продължителност 30-90 минути, последвана от инфузия с фолинова киселина и 5-флуороурацил.

За дозировка и начин на приложение на едновременно прилагания цетуксимаб вижте информацията за продукта на този лекарствен продукт.

Обикновено се използва същата доза иринотекан, която е приложена в последните цикли на предходната схема, съдържаща иринотекан. Иринотекан Новамед не трябва да се прилага по-рано от 1 час след края на инфузията с цетуксимаб.

За дозировка и начин на приложение на бевацизумаб вижте кратката характеристика на продукта бевацизумаб.

За дозировка и начин на приложение в комбинация с капецитабин, вижте точка 5.1 и съответните точки в кратката характеристика на продукта капецитабин.

Промяна в дозата:

Иринотекан трябва да се прилага след подходящо възстановяване на всички нежелани реакции до степен 0 или 1 по NCI-CTC (общи критерии за токсичност на Националния онкологичен институт) и когато свързаната с лечението диария премине напълно.

При започване на следващата инфузия от лечението, дозата на иринотекан и 5FU, когато е приложимо, трябва да се намали в съответствие с най-тежката степен на нежеланите реакции, наблюдавани при предходната инфузия. Лечението трябва да се отложи с 1 до 2 седмици, за да се позволи възстановяване от свързаните с лечението нежелани реакции.

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

- хематологична токсичност (неутропения 4 степен, фебрилна неутропения (неутропения 3-4 степен и повишена температура 2-4 степен), тромбоцитопения и левкопения (4 степен));
- нехематологична токсичност (3-4 степен).

Трябва да се спазват препоръките за промяна на дозата на цетуксимаб, прилаган в комбинация с иринотекан, съгласно информацията за продукта на този лекарствен продукт.

В комбинация с капецитабин при пациенти на възраст над 65 години се препоръчва намаляване на началната доза капецитабин до 800 mg/m^2 два пъти дневно, съгласно кратката характеристика на продукта капецитабин. Вижте също препоръките за коригиране на дозата в комбинирана схема, дадени в кратката характеристика на продукта капецитабин.

Продължителност на лечението:



Лечението с иринотекан трябва да продължи до поява на обективна прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Специални популации:

Пациенти с чернодробно увреждане

При монотерапия: Нивата на билирубина в кръвта [до 3 пъти горната граница на нормата (ГГН)] [при пациенти с функционален статус < 2, трябва да определят началната доза иринотекан.

При пациенти с хипербилирубинемия и протромбиново време над 50%, клирънсът на иринотекан намалява (вж. точка 5.2) и следователно рискът от хепатотоксичност се увеличава. Следователно при тази популация пациенти трябва да се провежда ежеседмично проследяване на пълната кръвна картина.

- При пациенти с билирубин до 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН), препоръчителната доза иринотекан хидрохлорид трихидрат е 350 mg/m²;
- При пациенти с граници на билирубина от 1,3 до 3 пъти ГГН, препоръчителната доза на иринотекан хидрохлорид трихидрат 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).

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с иринотекан в комбинация.

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани специфични фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст. Независимо от това, дозата трябва да се избира внимателно при тази популация поради по-голямата честота на понижени биологични функции. Необходимо е по-интензивно наблюдение при тази популация (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на иринотекан при деца все още не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа или прилагане на лекарствения продукт

За инструкции относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вж. точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Хронично възпалително заболяване на червата и/или чревна обструкция (вж. точка 4.4);
- Свръхчувствителност към активната субстанция или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Кърмене (вж. точка 4.4 и 4.6);
- Билирубин >3 x горна граница на нормата (вж. точка 4.4);
- Тежка костно-мозъчна недостатъчност;
- Функционален статус по СЗО > 2;
- Едновременно употреба с жълт кантарион (вж. точка 4.5).
- Живи атенюирани ваксини (вж. точка 4.5)

За допълнителни противопоказания на цетуксимаб или бевацизумаб или капецитабин вж. съответно кратката характеристика на продукта на тези лекарствени продукти.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на Иринотекан Новамед трябва да бъде ограничена до здравни заведения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се извършва само под наблюдението на лекар специалист в прилагането на противотуморна химиотерапия.

Като се имат предвид вида и честотата на нежеланите реакции, Иринотекан Новамед трябва да се назначава само в следните случаи, след преценка на очакваните ползи спрямо възможните рискове:

- при пациенти с рискови фактори, особено тези с функционален клас 2 по СЗО;
- в редките случаи, когато се прецени, че пациентите няма да спазват препоръките относно овладяването на нежеланите реакции (необходимост от незабавно и продължително противодиарийно лечение, съчетано с прием на голямо количество течности при поява на късна диария). При тези пациенти се препоръчва строго болнично наблюдение.

Когато Иринотекан Новамед се използва като монотерапия, обикновено се назначава в схема на прилагане на всеки 3 седмици. При пациенти, нуждаещи се от по-внимателно проследяване или при такива, изложени на висок риск от тежка неутропения, може да се обмисли схема на прилагане всяка седмица (вж. точка 5).

Късна диария

Пациентите трябва да са наясно с риска от късна диария, настъпваща повече от 24 часа след прилагането на иринотекан и по всяко време преди следващия цикъл. При монотерапия, медианата на времето до началото на първото диарично изхождане е на 5-тия ден след инфузията на иринотекан хидрохлорид трихидрат. Пациентите трябва бързо да информират своя лекар за появата на диария и да започнат незабавно подходящо лечение.

Пациенти с повишен риск от диария са такива, които преди това са били подложени на лъчетерапия на коремната област/таза, пациенти с хиперлевкоцитоза в началото, такива с функционален статус ≥ 2 и жени. Ако не се лекува правилно, диарията може да бъде животозастрашаваща, особено ако пациентът има същевременно и неутропения.

Още при появата на първите течни изхождания, пациентът трябва да започне да приема големи количества течности, съдържащи електролити и трябва веднага да се започне подходяща антидиарийна терапия. Антидиарийната терапия ще се назначи от лечебното заведение, където се прилага иринотекан. След изписването от болница, пациентът трябва да си набави предписаните лекарства, за да може диарията да се лекува веднага щом започне. Освен това, той трябва да уведоми своя лекар или лечебното заведение, в което се прилага иринотекан, когато/ако се появи диария.

Препоръчителната в момента антидиарийна терапия се състои от високи дози лоперамид (4 mg при първия прием и след това 2 mg на всеки 2 часа). Това лечение трябва да продължи 12 часа след последното диарично изхождане и не трябва да се променя. В никакъв случай лоперамид не трябва да се прилага повече от 48 последователни часа в тези дози, тъй като има риск от паралитичен илеус. Лоперамид не трябва да се прилага и по-малко от 12 часа.

Когато диарията е свързана с тежка неутропения (брой на неутрофилите < 500 клетки /mm³), в допълнение към антидиарийното лечение трябва да се приложи профилактично широкоспектърен антибиотик.

В допълнение към антибиотичното лечение се препоръчва хоспитализация за овладяване на диарията в следните случаи:

- Диария, съчетана с повишена температура;
- Тежка диария (налагаща интравенозна рехидратация);



- Диария, продължаваща повече от 48 часа след започване на терапия с лоперамид във високи дози.

Лоперамид не трябва да се прилага профилактично, дори при пациенти, които са имали късна диария при предишните цикли.

При пациенти, които са получили тежка диария, се препоръчва намаление на дозата при следващите цикли (вж. точка 4.2).

Хематология

При клиничните проучвания, честотата на неутропения 3 и 4 степен, съгласно общите критерии за токсичност на националният раков институт (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) е била значимо по-висока при пациентите, подложени на преходна тазова/абдоминална лъчетерапия, в сравнение с тези, които не са били подложени на такова облъчване. При пациенти с изходни стойности на серумен билирубин от 1,0 mg/dL или по-високи има също по-голяма вероятност от възникване на неутропения 3 или 4 степен по време на първия цикъл, в сравнение с тези, при които стойностите на билирубина са били по-ниски от 1,0 mg/dL.

По време на лечението с Иринотекан Новамед се препоръчва ежеседмично изследване на пълната кръвна картина. Пациентите трябва да са наясно с риска от неутропения и значението на повишената температура. Фебрилната неутропения (температура $>38^{\circ}\text{C}$ и брой на неутрофилите $\leq 1\,000$ клетки/ mm^3) трябва спешно да се лекува в болница с широкоспектърни антибиотици интравенозно.

При пациенти с тежки хематологични нежелани реакции се препоръчва намаляване на дозата при следващото приложение (вж. точка 4.2).

Съществува повишен риск от инфекции и хематологична токсичност при пациенти с тежка диария. При пациенти с тежка диария трябва да се изследва пълна кръвна картина.

Пациенти с намалена активност на UGT1A1

Пациенти, които са UGT1A1 слаби метаболитизатори, като пациенти със синдром на Gilbert (напр. хомозиготни за UGT1A1*28 или *6 варианти) са изложени на повишен риск от тежка неутропения и диария след лечение с иринотекан. Този риск се увеличава с нивото на дозата на иринотекан.

Въпреки че намаляването на началната доза не е точно установено, намалена начална доза на иринотекан трябва да се обмисли за пациенти, които са UGT1A1 слаби метаболитизатори, особено пациенти, на които се прилагат дози >180 mg/ m^2 или слаби пациенти. Трябва да се вземат предвид приложимите клинични ръководства за препоръки за дозиране при тази популация пациенти. Следващите дози могат да бъдат увеличени въз основа на индивидуалната поносимост на пациента към лечението.

UGT1A1 генотипирането може да се използва за идентифициране на пациенти с повишен риск от тежка неутропения и диария, въпреки това клиничната полза от генотипирането преди лечението е несигурна, тъй като полиморфизмът на UGT1A1 не отчита цялата токсичност, наблюдавана от терапията с иринотекан (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

В началото на лечението и преди всеки цикъл трябва да се извършват тестове за изследване на чернодробната функция. Трябва да се извършва ежеседмично изследване на пълната кръвна картина при пациенти с билирубин от 1,5 до 3 пъти ГГН, поради намаления клирънс на иринотекан (вж. точка 5.2) и повишен риск от хематотоксичност при тази популация пациенти с билирубин > 3 пъти ГГН (вж. точка 4.3).



Гадене и повръщане

Преди всяко приложение на Иринотекан Новамед се препоръчва профилактично лечение с антиеметици. Има чести съобщения за гадене и повръщане. Пациентите с повръщане, придружено от късна диария, трябва да бъдат хоспитализирани за лечение възможно най-скоро.

Остър холинергичен синдром

Ако се появи остър холинергичен синдром (определен като ранна диария и съвкупност от други признаци и симптоми като изпотяване, коремна болка, лакримация, миоза и повишена саливация) трябва да се приложи атропин сулфат (250 микрограма подкожно), освен ако няма клинични противопоказания (вж. точка 4.8).

Тези симптоми могат да се наблюдават по време на, или скоро след вливането на иринотекан и се предполага, че са свързани с антихолинестеразната активност на изходното съединение, като се очаква те да се проявят по-често при прилагане на по-високи дози иринотекан.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с астма. При пациенти, които са получили остър и тежък холинергичен синдром, се препоръчва профилактично прилагане на атропин сулфат при следващите дози иринотекан.

Респираторни нарушения

Интерстициална белодробна болест, проявяваща се с белодробни инфилтрати, се съобщава нечесто по време на лечението с иринотекан. Интерстициалната белодробна болест може да бъде фатална. Рискните фактори, които е възможно да са свързани с развитието на интерстициална белодробна болест, включват употреба на пневмотоксични лекарства, лъчетерапия и колониостимулиращи фактори. Пациентите с рискови фактори трябва да се наблюдават внимателно за респираторни симптоми преди и по време на лечението с иринотекан.

Екстравазация

Макар и иринотекан да не е известен агент, предизвикващ мехури, необходимо е да се подхожда с внимание, за да се избегне екстравазация и мястото на инфузия трябва да се наблюдава за признаци на възпаление. При екстравазация се препоръчва промиване на мястото и поставяне на лед.

Пациенти в старческа възраст

Поради по-голямата честота на намалени биологични функции, особено на чернодробната функция при пациенти в старческа възраст, подборът на дозата при тази популация трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Хронични възпалителни заболяване на червата и/или чревна обструкция

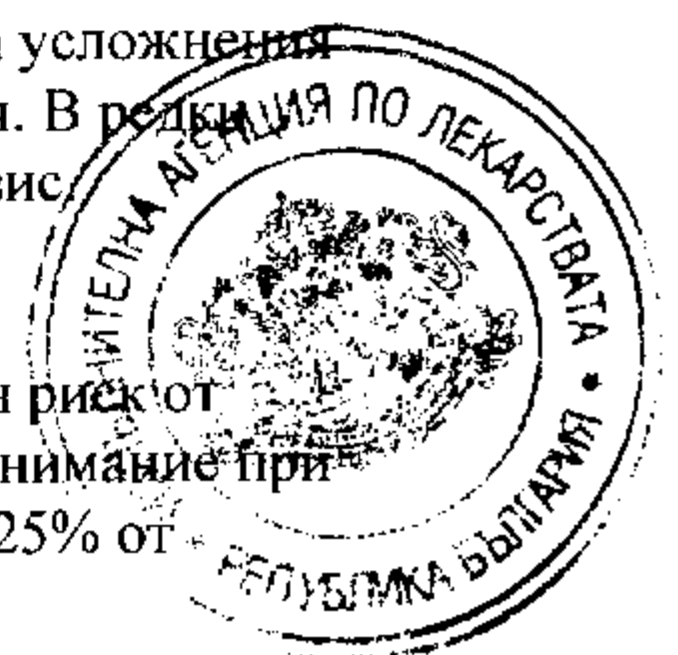
Пациентите не трябва да се лекуват с Иринотекан Новамед до отстраняване на чревната обструкция (вж. точка 4.3).

Бъбречна функция

Наблюдавано е повишение на серумните стойности на креатинин или урея. Наблюдавани са случаи на остра бъбречна недостатъчност. Тези събития обикновено се дължат на усложнения на инфекция или на дехидратиране, дължащо се на гадене, повръщане или диария. В редки случаи се съобщава за бъбречно увреждане в резултат на синдром на туморен лизис.

Лъчетерапия

Пациенти, подложени на преходна тазова/абдоминална лъчетерапия са с повишен риск от миелосупресия, вследствие прилагането на ириноекан. Трябва да се подхожда с внимание при пациенти с преходно лъчелечение на обширни повърхности (напр. облъчване > 25% от



костния мозък и то в рамките на 6 седмици преди началото на лечението с иринотекан). При тази група може да се наложи корекция на дозата (вж.точка 4.2).

Сърдечни нарушения

Вследствие лечението с иринотекан са наблюдавани миокардни исхемични състояние, основно при пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване, други рискови фактори за сърдечно заболяване или предходна цитотоксична химиотерапия (вж. точка 4.8).

В резултат на това, пациентите с известни рискови фактори трябва да бъдат внимателно мониторирани и да се предприемат действия за минимизиране на всички рискови фактори, които подлежат на промяна (напр. тютюнопушене, хипертония или хиперлипидемия).

Съдови нарушения

Иринотекан рядко се свързва с тромбоемболични събития (белодробна емболия, венозна тромбоза и артериална тромбоемболия) при пациенти с множествени рискови фактори в допълнение към анамнезата за неоплазма.

Други

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

Наблюдавани са редки случаи на бъбречна недостатъчност, хипотония или циркулаторна недостатъчност при пациенти, получили епизоди на дехидратация, свързана с диария и/или повръщане, или сепсис.

Контрацепция при жени с детероден потенциал/мъже:

Поради възможността за генотоксичност, съветвайте пациентите от женски пол с репродуктивен потенциал да използват високоефективна контрацепция по време на лечението и 6 месеца след последната доза иринотекан.

Поради възможността за генотоксичност, съветвайте пациентите от мъжки пол с партньорки с репродуктивен потенциал да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 3 месеца след последната доза иринотекан (вж. точка 4.6).

Кърмене

Поради възможността от нежелани реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с иринотекан (вж. точки 4.3 и 4.6).

Това лекарство съдържа сорбитол (вж. точка 2). Сорбитолът е източник на фруктоза. това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, освен при категория необходимост.

Бebета и малки деца (под 2 - годишна възраст) може все още да не са диагностицирани за наследствена непоносимост към фруктоза. Интравенозно приложение на лекарства (съдържащи сорбитол/фруктоза) може да бъде животозастрашаващо и трябва да бъде противопоказано при тази популация, освен при категорична клинична необходимост и липса на алтернативни терапии.

Трябва да бъде снета подробна анамнеза по отношение на симптомите на наследствена непоносимост към фруктоза при всеки пациент, преди приложението на този лекарствен продукт.

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

Едновременната употреба е противопоказана (вж.точка 4.3)



Жълт кантарион; Намаляване на плазмените нива на активния метаболит на иринотекан, SN-38. В едно малко фармакокинетично проучване (n=5), в което иринотекан 350 mg/m² е прилаган едновременно с 900 mg жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), е наблюдавано 42% намаление на плазмените концентрации на активния метаболит на иринотекан, SN-38. Поради това, жълт кантарион не трябва да се прилага с иринотекан.

Живи атenuирани ваксини (напр. ваксина срещу жълта треска): Риск от евентуално фатална генерализирана реакция към ваксини. Едновременната употреба е противопоказана по време на лечение с иринотекан в продължение на 6 месеца след преустановяване на химиотерапията. Убити или инактивирани ваксини може да бъдат прилагани; отговорът към такива ваксини обаче може да бъде намален.

Едновременна употреба не се препоръчва (вж.точка 4.4)

Едновременното приложение на иринотекан с мощни инхибитори или индуктори на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) може да промени метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.4):

Лекарствени продукти, мощни индуктори на CYP3A4 и/или UGT1A1: (напр. рафампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин или апалутамид):

Риск от намалена експозиция на иринотекан, SN-38 и SN-38 глюкуронид и намалени фармакодинамични ефекти. Няколко проучвания показват, че едновременното приложение на лекарствени продукти с антиконвулсивно действие, индуциращи CYP3A4, води до намалена експозиция на иринотекан, SN-38 и SN-38 глюкуронид и намалени фармакодинамични ефекти. Ефектите на тези антиконвулсивни лекарства се изразяват чрез намаление на AUC на SN-38 and SN-38G с 50% или повече. В допълнение към индукцията на цитохром CYP3A4 ензимите, засиленото глюкурониране и повишената жлъчна екскреция могат да играят роля за намалената експозиция на иринотекан и неговите метаболити.

Допълнително за фенитоин: Риск от ексацербация на конвулсиите, дължаща се на намаление на абсорбцията на фенитоин от храносмилателния тракт от цитотоксичните лекарствени продукти.

Мощни инхибитори на CYP3A4: (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, протеазни инхибитори, кларитромицин, еритромицин, телетромицин):

Едно проучване показва, че едновременното приложение с кетоконазол води до намаляване на AUC на APC с 87% и повишаване на AUC на SN-38 със 109% в сравнение с иринотекан, приложен самостоятелно.

Инхибитори на UGT1A1: (напр. атазанавир, кетоконазол, регорафениб)

Риск от повишение на системната експозиция на SN-38, активния метаболит на иринотекан. Лекарите трябва да имат това предвид, ако комбинацията не може да се избегне.

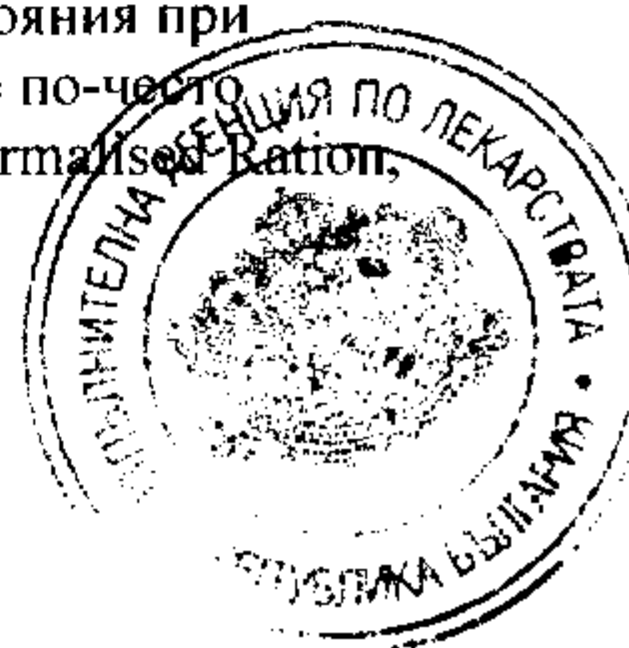
Други инхибитори на CYP3A4: (напр. кризотиниб, иделализиб)

Риск от повишение на токсичността на иринотекан, поради намаление на метаболизма на иринотекан от кризотиниб или иделализиб.

Внимание при употреба

Антагонисти на витамин К: Повишен риск от кръвоизлив и тромботични състояния при туморни заболявания. Ако са показани антагонисти на витамин К, необходимо е по-често проследяване на международно нормализираното съотношение (International Normalised Ratio, INR).

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид



Имуносупресивни средства (напр. циклоспорин, такролимус): Прекомерна имуносупресия с риск от лимфопролиферация.

Невромускулни блокери: Взаимодействие между иринотекан и невромускулните блокери не може да се изключи. Тъй като иринотекан притежава антихолинестеразна активност, лекарствените продукти с антихолинестеразна активност може да удължат ефектите на невромускулната блокада на суксаметониум, а невромускулната блока на недеполяризиращите лекарствени продукти може да бъде антагонизирана.

Други комбинации

5-флуороурацил/фолинова киселина:

Едновременното приложение на 5-флуороурацил/фолиева киселина в комбинирана схема не променя фармакокинетиката на иринотекан.

Бевацизумаб: Резултатите от специално клинично изпитване на взаимодействията лекарство-лекарство не показват значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетиката на иринотекан и неговия активен метаболит SN-38. Това обаче не изключва повишение на токсичността, дължащо се на техните фармакологични свойства.

Цетуксимаб:

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

Антинеопластични средства (включително флуцитозин като предлекарство на 5-флуороурацил): Нежеланите реакции, свързани с употребата на иринотекан, като миелосупресия, може да бъдат усилены от други антинеопластични средства със сходен профил на нежелани реакции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция

Поради възможността за генотоксичност, съветвайте пациентите от женски пол с репродуктивен потенциал да използват високоефективна контрацепция по време на лечението и 6 месеца след последната доза иринотекан (вж. точка 4.4).

Поради възможността за генотоксичност, съветвайте пациентите от мъжки пол с партньорки с репродуктивен потенциал да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 3 месеца след последната доза иринотекан (вж. точка 4.4).

Бременност

Няма данни за употребата на иринотекан при бременни жени.

Доказано е, че иринотекан е ембриотоксичен и тератогенен при животни (вж. точка 3).

Следователно, въз основа на резултати от проучвания при животни и механизма на действие на иринотекан, иринотекан не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходим.

Кърмене

Наличните данни са ограничени, но предполагат, че иринотекан и неговият метаболит се екскретират в кърмата. Следователно, поради риска от нежелани реакции при кърмачето, кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с иринотекан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Фертилитет

Няма данни при хора за ефекта на иринотекан върху фертилитета. При животни са документирани нежелани реакции в резултат от иринотекан върху фертилитета на потомството (вж. точка 5.3).



Преди да започнете да прилагате иринотекан, трябва да посъветвате пациентите относно запазването на гаметите.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Иринотекан има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността от замайване или зрителни нарушения, които могат да настъпят в рамките на 24 часа след приложение на иринотекан и трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, ако се появят тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Данните за нежелани реакции са събирани от проучванията за метастатичен колоректален карцином, като честотите са представени по-долу. Честотите на нежеланите реакции по другите показания се очаква да бъдат сходни с тези при колоректален карцином.

Най-честите ($\geq 1/10$), дозолимитиращи нежелани реакции към иринотекан са късна диария (повече от 24 часа след приложение) и нарушения на кръвта, включително неутропения, анемия и тромбоцитопения.

Неутропенията е дозолимитираща токсична реакция. Неутропенията е била обратима и некумулативна, като средната продължителност до най-ниската стойност е била 8 дни, независимо дали е прилагана комбинирана или монотерапия.

Често е наблюдаван тежък преходен остър холинергичен синдром.

Основните му симптоми са ранна диария и съвкупност от други симптоми като изпотяване, коремна болка, лакримация, миоза и повишена саливация, проявяващи се през или в рамките на първите 24 часа след инфузията на иринотекан. Тези симптоми се повлияват от приложение на атропин (вж. точка 4.4).

МОНОТЕРАПИЯ

В таблица 1 са представени нежеланите лекарствени реакции, които се считат за възможно или вероятно свързани с приложението на иринотекан и са получени от 765 пациенти при препоръчителната доза 350 mg/m^2 като монотерапия с иринотекан. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата се определя с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции, съобщени с иринотекан при монотерапия (350 mg/m^2 на всеки 3 седмици по схема)

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неутропения	Много чести
	Анемия	Много чести
	Тромбоцитопения	Чести
	Фебрилна неутропения	Чести
Нарушения на метаболизма и	Намален апетит	Много чести



храненето		
Нарушения на нервната система	Холинергичен синдром	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Гадене	Много чести
	Повръщане	Много чести
	Коремна болка	Много чести
	Запек	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (обратима)	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление на лигавиците	Много чести
	Повишена температура	Много чести
	Астения	Много чести
Изследвания	Повишен серумен креатинин	Чести
	Повишени стойности на трансаминазите (АСАТ, АЛАТ)	Чести
	Повишен билирубин	Чести
	Повишена алкална фосфатаза	Чести

Описание на избраните нежелани реакции (монотерапия)

Тежка диария е наблюдавана при 20% от пациентите, които следват препоръките за овладяване на диарията. 14% от оценените цикли на вливане са имали тежка диария. Средното време на началото на първите течни изпражнения е било на петия ден след инфузията на иринотекан. **Гадене и повръщане** са били тежки при приблизително 10% от пациентите, лекувани с антиеметици.

Констипация е била наблюдавана при по-малко от 10% от пациентите.

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 над 1000 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.

Фебрилна неутропения се съобщава при 6,3% от пациентите и при 1,7% от циклите.

Инфекции 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 се съобщава при около 58,7% от пациентите (8% с хемоглобин <8 g/dL и 0,9% с хемоглобин $<6,5$ g/dL).

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

Почти всички пациенти са се възстановили до ден 22.

Остър холинергичен синдром

Тежък преходен остър холинергичен синдром наблюдаван при 9% от пациентите на монотерапия.

Астения е била тежка при по-малко от 10% от пациентите на монотерапия. Причинно-следствена връзка с иринотекан не е установена със сигурност.

Треска при отсъствие на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения се е появила при 12% от пациентите на монотерапия.

Лабораторни тестове

Преходно и леко до умерено повишение в серумните нива на трансаминазите, алкалната фосфатаза или билирубин, са наблюдавани съответно при 9,2%; 8,1% и 1,8% от пациентите при липса на прогресиращи чернодробни метастази.

Преходно и леко до умерено повишаване на стойностите на серумния креатинин се наблюдават при 7,3% от пациентите.



КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ

Нежеланите реакции, описани в тази точка се отнасят за иринотекан.

Няма доказателства, че профилът на безопасност на иринотекан се повлиява от цетуксимаб, и обратно. В комбинация с цетуксимаб, допълнително съобщените нежелани реакции са били тези, очаквани с цетуксимаб (като нкнеиформен дерматит 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 онези, наблюдавани при монотерапия с капецитабин или наблюдавани с по-висока честота спрямо монотерапия с капецитабин, включват: *Много чести нежелани лекарствени реакции от всички степени*: тромбоза/емболи; *Чести нежелани лекарствени реакции от Степен 3 и 4*: фебрилна неутропения. За пълна информация относно нежеланите реакции с капецитабин, вижте кратката характеристика на продукта капецитабин.

Нежеланите реакции от Степен 3 и Степен 4 са съобщени от пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация с иринотекан и бевацизумаб, в допълнение към онези наблюдавани при монотерапия с капецитабин или наблюдавани с по-висока честота спрямо монотерапия с капецитабин, включват: *Чести нежелани лекарствени реакции от Степен 3 и 4*: неутропения, тромбоза/емболия, хипертония и миокардна исхемия/инфаркт. За пълна информация относно нежеланите реакции с капецитабин и бевацизумаб, вижте кратките характеристики на продуктите капецитабин и бевацизумаб.

Основният риск, свързан с добавянето на бевацизумаб към болус Иринотека/5-FU/FA е бил хипертония Степен 3. При тази терапевтична схема, допълнително се установява малко увеличение при нежеланите реакции от Степен 3 и 4 в резултат от химиотерапията- диария и левкопения, в сравнение с пациентите, получаващи болус Иринотека/5-FU/FA. За информация за нежеланите реакции в комбинация с бевацизумаб, вижте кратката характеристика на продукта бевацизумаб.

Иринотекан в комбинация с 5-FU и FA за метастатичен колоректален карцином.

Данните за безопасност на нежеланите реакции от клиничните проучвания показват често наблюдавани възможно или вероятно свързани нежелани реакции от Степен 3 или 4 по NCI, свързани с нарушения на кръвта и лимфната система, стомашно-чревни нарушения и нарушения на кожата и подкожната тъкан, съгласно системно-органната класификация на MedRA.

В таблица 2 са представени нежеланите лекарствени реакции, които се считат за възможно или вероятно свързани с приложението на иринотекан при 145 пациенти, лекувани с иринотекан при комбинирана терапия с 5-FU/FA в препоръчителната доза от 180 mg/m² на всеки 2 седмици.



Таблица 2 Нежелани лекарствени реакции, съобщени с иринотекан при комбинирана терапия (180 mg/m² на всеки 2 седмици по схема)

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	Много чести
	Неутропения	Много чести
	Анемия	Много чести
	Фебрилна неутропения	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Много чести
Нарушения на нервната система	Холинергичен синдром	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Гадене	Много чести
	Повръщане	Много чести
	Коремна болка	Чести
	Запек	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia (обратима)	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Възпаление на лигавиците	Много чести
	Повишена температура	Чести
	Астения	Много чести
Изследвания	Повишени стойности на трансаминазите (АСАТ, АЛАТ)	Много чести
	Повишен билирубин	Много чести
	Повишена алкална фосфатаза	Много чести

Описание на избрани нежелани реакции (комбинирана терапия)

Тежка диария е наблюдавана при 13,1% от пациентите, които следват препоръките за овладяване на диарията. 3,9% от оценените цикли на вливане са имали тежка диария. Наблюдавана в по-ниска честота на тежко **гадене и повръщане** (2,1% и съответно 2,8% от пациентите).

Констипация, свързана с иринотекан и/или лоперамид е наблюдавана при 3,4% от пациентите.

Неутропения е била наблюдавана при 82,5% от пациентите и е била тежка (брой на неутрофилите <500 клетки/mm³) при 9,8% от пациентите. От оценените цикли на вливане 67,3% са имали брой на неутрофилите под 1000 клетки/mm³ в това число 2,7 с брой на неутрофилите <500 клетки/mm³. Пълно възстановяване обикновено е постигано в рамките на 7-8 дни.

Фебрилна неутропения се съобщава при 3,4% от пациентите и при 0,9% от циклите.

Инфекции 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 се съобщава при 97,2% от пациентите (2,1% с хемоглобин <8g/dl).

Тромбоцитопения (<100 000 клетки/mm³) е наблюдавана при 32,6% от пациентите и 21,8% от циклите. Не е наблюдавана тежка тромбоцитопения (<50 000 клетки/mm³).

Остър холинергичен синдром

Тежък преходен остър холинергичен синдром е наблюдаван при 1,4% от пациентите на комбинирана терапия.

Астенията е била тежка при 6,2% от пациентите на комбинирана терапия. Причинно-следствена връзка с иринотекан не е установена със сигурност.



Пирексия в отсъствие на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения се е появила при 6,2% от пациентите на комбинирана терапия.

Лабораторни тестове

Преходните серумни стойности (Степен 1 и 2) на АЛАТ, АСАТ, алкална фосфата или билирубин са наблюдавани съответно при 15%, 11%, 11%, 10% при липса на прогресивни чернодробни метастази. Преходна Степен 3 е наблюдавана съответно при 0%, 0%, 0% и 1% от пациентите. Не е наблюдавана Степен 4.

Рядко се съобщава за повишаване на стойностите на амилаза и липаза.

Съобщава се за редки случаи на хипокалиемия и хипонатриемия, най-често свързани с диария и повръщане.

ДРУГИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, СЪОБЩЕНИ ОТ КЛИНИЧНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ СЪС СЕДМИЧНА СХЕМА НА ИРИНОТЕКАН

При клиничните проучвания с иринотекан се съобщава за следните допълнителни нежелани реакции: болка, сепсис, аноректални нарушения, стомашно-чревна кандидозна инфекция, хипомагнезиемия, обрив, кожни симптоми, нарушена походка, объркване, главоболие, синкоп, зачервяване, брадикардия, инфекция на уринарния тракт, болка в гърдите, повишена гамаглутамин трансфераза, екстравазация, синдром на туморен лизис, сърдечно-съдови нарушения (ангина пекторис, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, миокардна исхемия, периферно-съдови нарушения, съдови нарушения), тромбоемболични събития (артериална тромбоза, мозъчен инсулт, мозъчно-съдов инцидент, дълбока венозна тромбоза, периферна емболия, белодробен емболизъм, тромбофлебит, тромбоза и внезапна смърт) (вж. точка 4.4.).

ПОСТМАРКЕТИНГОВИ НАБЛЮДЕНИЯ

Честотите на постмаркетинговите наблюдения не са известни (не могат да бъдат оценени от налични данни)

Системо-органен клас по MedDRA	Предпочитан термин
Инфекции и инфестации	- Микробиологично доказан псевдомембранозен колит (<i>Clostridium difficile</i>) - Сепсис - Гъбични инфекции* - Вирусни инфекции†
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения с антитромбоцитни антитела
Нарушения на имунната система	- Свръхчувствителност - Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	- Дехидратация (в резултат на диария и повръщане) - Хиповолемия
Нарушения на нервната система	- Нарушения на речта, които са обикновено преходни, в някои случаи събитието се отдава на холинергичен синдром, наблюдаван по време на или скоро след инфузията на иринотекан - Парестезия - Неволеви мускулни контракции
Сърдечни нарушения	- Хипертония (по време на или след инфузията) - Кардио-циркулаторен колапс‡
Съдови нарушения	Хипотония‡
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	- Интерстициална белодробна болест, заболяване, протичащо с белодробна инфилтрация не е често по време на лечението с иринотекан; Съобщава се за ранни реакции като диспнея (вж. точка 4.4). - Диспнея (вж. точка 4.4) - Хълцане

Стомашно-чревни нарушения	• Чревна обструкция • Илеус: съобщава се за случаи на илеус без предшестващ колит • Мегаколон • Гастроинтестинален кръвоизлив • Колит: в някои случаи колитът е усложнен с улцерации, кървене, илеус или инфекция • Тифлит • Ишемичен колит • Улцерозен колит • Симптоматично или асимптоматично повишени панкреатични ензими • Чревна перфорация
Хепатобилиарни нарушения	• Стеатохепатит • Чернодробна стеатоза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	• Кожна реакция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна тъкан	• Крампи
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	• Бъбречно увреждане и остра бъбречна недостатъчност, основно при пациенти, които са инфектирани и/или с обемен дефицит от тежка стомашно-чревна токсичност[‡] • Бъбречна недостатъчност[‡]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	• Реакция на мястото на приложение
Изследвания	• Повишена амилаза • Понижена липаза • Хипокалиемия • Хипонатриемия, свързана основно с диария и повръщане • За повишени трансаминази (напр. АЛАТ и АСАТ) при отсъствие на прогресивни чернодробни метастази се съобщава много рядко.

* напр. пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, бронхо-пулмонална аспергилоза, системна кандидоза.

[†]напр. *Herpes zoster*, грип, реактивация на хепатит В, цитомегаловирусен колит.

[‡] Нечести случаи на бъбречна недостатъчност, хипотония и/или кардио-циркулаторна недостатъчност са наблюдавани при пациенти, които страдат от дехидратация, свързана с диария и/или повръщане или сепсис.

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 подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителната агенция по лекарствата,
ул. "Дамян Груев" № 8, 1303 София,
тел.: +359 2 8903417,
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми



Има съобщения за случаи на предозиране при дози, надвишаващи приблизително два пъти препоръчителната терапевтична доза, което може да бъде фатално. Най-сериозните нежелани реакции, за които се съобщава, са тежка неутропения и тежка диария.

Лечение

Няма 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: L01CE02.

Механизъм на действие

Експериментални данни

Иринотекан е полусинтетично производно на камптотecin. Той е антинеопластичен агент, който действа като специфичен инхибитор на ДНК топоизомераза I. Метаболизира се от карбоксилестеразата в повечето тъкани до SN-38, който е по-активен от иринотекан към пречистена топоизомераза I и по-цитотоксичен от иринотекан спрямо редица туморни клетъчни линии при мишки и хора. Инхибирането на ДНК топоизомераза I от иринотекан или SN-38 предизвиква еднoверижни лезии в ДНК, които блокират репликацията на ДНК и са отговорни за цитотоксичността. Доказано е, че тази цитотоксична активност е зависима от времето и е специфична за S фазата.

In vitro, иринотекан и SN-38 не се разпознават значимо от Р-гликопротеин MDR и проявяват цитотоксична активност спрямо доксорубин- и винбластин-резистентни клетъчни линии. Освен това, иринотекан притежава широк спектър на антитуморна активност *in vivo* спрямо туморни модели при мишки (P03 дуктален аденокарцином на панкреаса, MA16/C аденокарцином на млечната жлеза, C38 и C51 аденокарциноми на дебелото черво) и спрямо човешки присадки (Co-4 аденокарцином на дебелото черво, Mx-1 аденокарцином на млечната жлеза, ST-15 и SC-16 аденокарциноми на стомаха).

Иринотекан е активен също и спрямо тумори, експресиращи Р-гликопротеин MDR (винкристин- и доксорубин-резистентни P388 левкемии).

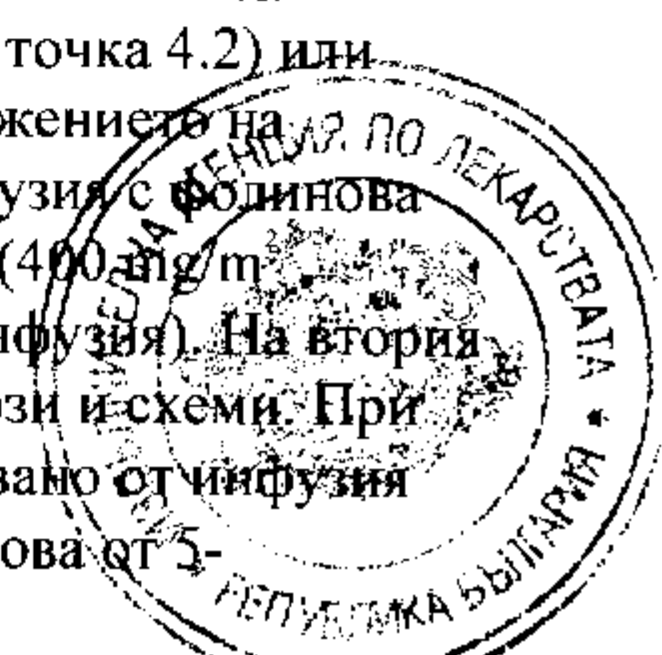
Освен антитуморната активност на иринотекан, най-значимият фармакологичен ефект е инхибирането на ацетилхолинестеразата.

Клинични данни:

Комбинирана терапия за лечение от първа линия на метастатичен колоректален карцином

При комбинирана терапия с фолинова киселина (FA) и 5-флуороурацил (5-FU)

Проведено е проучване фаза III при 385 нелекувани преди това пациенти с метастатичен колоректален рак, лекувани по схема на прилагане на всеки две седмици (вж. точка 4.2) или всяка седмица. При двуседмичната схема на прилагане, на първия ден, приложението на иринотекан в доза 180 mg/m^2 веднъж на всеки 2 седмици е последвано от инфузия с фолинова киселина (200 mg/m^2 като 2-часова интравенозна инфузия) и 5-флуороурацил (400 mg/m^2 интравенозно болус, последвано от 600 mg/m^2 като 22-часова интравенозна инфузия). На втория ден, фолиновата киселина и 5-флуороурацил са били приложени в същите дози и схеми. При ежеседмичната схема, приложението на иринотекан в доза 80 mg/m^2 е последвано от инфузия на фолиева киселина (500 mg/m^2 като 2-часова интравенозна инфузия) и след това от 5-



флуороурицил (2300 mg/m^2 като 24-часова интравенозна инфузия) в продължение на 6 седмици.

При изпитването на комбинираната терапия с двете схеми на прилагане, посочени по-горе, ефикасността на иринотекан е била оценена при 198 лекувани пациенти.

	Комбинирани схеми (n=198)		Ежеседмична схема (n=50)		Двуседмична схема (n=148)	
	Иринотекан +5FU/FA	5FU/FA	Иринотекан +5FU/FA	5FU/FA	Иринотекан +5FU/FA	5FU/FA
Степен на повлиява- не (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
р-стойност	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Медиана на времето до прогресия (месеци)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
р-стойност	p<0,001		NS		p=0,001	
Медиана на продължи телност на повлиява- не (месеци)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
р-стойност	NS		p=0,043		NS	
Медиана на продължи телност на повлиява- не и стабилиза ция (месеци)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
р-стойност	p<0,001		NS		p=0,003	
Медиана на времето до неуспех от лечението (месеци)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
р-стойност	p=0,0014		NS		p<0,001	
Медиана на преживяе мост (месеци)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
р-стойност	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-флуороурицил, FA: фолинова киселина, NS: не е значимо, *: Според популационен анализ по протокол



При ежеседмичната схема на прилагане, честотата на тежка диария е 44,4% при пациентите, лекувани с иринотекан в комбинация с 5-FU/FA и 25,6% при пациентите, лекувани с 5-FU/FA самостоятелно. Честотата на тежка неутропения (брой на неутрофилите <500 клетки/ mm^3) е 5,8% при пациентите, лекувани с иринотекан в комбинация с 5-FU/FA и 2,4% при пациентите, лекувани с 5-FU/FA самостоятелно.

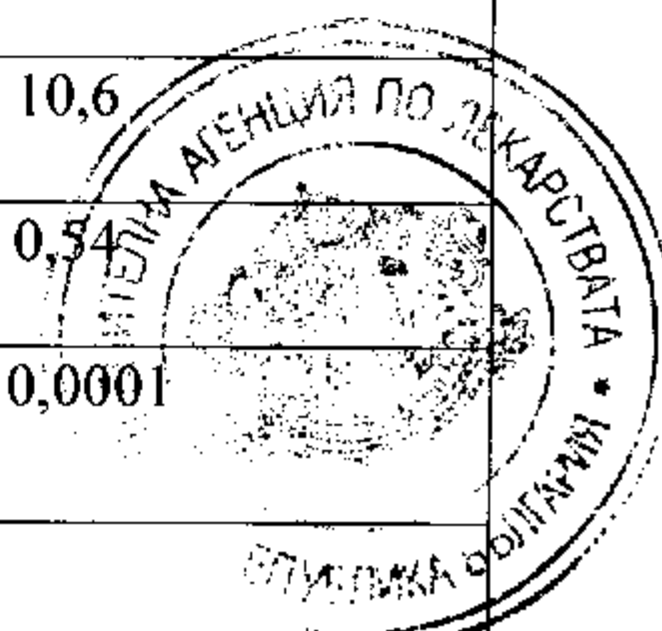
Допълнително, медианата на времето до окончателно влошаване на функционалното състояние е значително по-дълго при комбинация с иринотекан, отколкото при самостоятелно приложение на 5-FU/FA ($p=0,046$).

Качеството на живот е оценено в това проучване фаза III с помощта на въпросника EORTC QLC-C30. Времето до окончателно влошаване настъпва по-късно в групата на иринотекан. Еволюцията на Общото здравословно състояние/качеството на живот е малко по-добра, макар и незначително, в групата на комбинирано лечение с иринотекан, което показва, че ефикасността на иринотекан в комбинация може да се достигне без да се повлиява качеството на живот.

Комбинирана терапия с бевацизумаб

Рандомизирано, двойно сляпо, контролирано с активен сравнителен продукт клинично изпитване оценява бевацизумаб в комбинация с иринотекан/5-FU/FA като първа линия лечение на метастазирал карцином на дебелото черво или ректума (Проучване AVF2107g). Добавянето на бевацизумаб към комбинацията иринотекан/5-FU/FA води до статистически значимо повишаване на общата преживяемост. Клинична полза, измерена чрез общата преживяемост, е наблюдавана във всички предварително определени подгрупи пациенти, включително тези, определени от възраст, пол, функционален статус, положение на тумора, брой на засегнатите органи и продължителност на метастазиралото заболяване. Моля вижте кратката характеристика на продукта на бевацизумаб. Резултатите за ефикасност на изпитването са обобщени по-долу.

	AVF2107g	
	Група 1 Иринотекан-/5FU/FA+ Плацебо	Група 2 Иринотекан/5FU/FA+ Авастин ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Медиана на времето (месеци)	15,6	20,3
95% Доверителен Интервал	14,29-16,99	18,46-24,18
Коефициент на риска ^b		0,660
p-стойност		0,00004
Преживяемост без прогресия		
Медиана на времето (месеци)	6,2	10,6
Коефициент на риска		0,54
p-стойност		< 0,0001
Обща степен на повлияване		



Степен (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-стойност		0,0036
Продължителност на повлияване		
Медиана на времето (месеци)	7,1	10,4
25-75 персентил (месеци)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg на всеки 2 седмици. ^b По отношение на контролната група. CI доверителен интервал

Комбинирана терапия с цетуксимаб:

EMR 62 202-013: Това рандомизирано проучване при пациенти с метастатичен колоректален карцином, които не са били лекувани преди това за метастатично заболяване, сравнява комбинацията на цетуксимаб и иринотекан плюс инфузия с 5-FU/FA (599 пациенти) спрямо същата химиотерапия самостоятелно (599 пациенти). Процентът на пациентите с див тип KRAS тумори от популации пациенти, оценяеми за KRAS статус е 64%.

Данните за ефикасност, получени от това проучване, са обобщени в таблицата по-долу:

Променлива/ статистика	Обща популация		Популация с див тип KRAS	
	Цетуксимаб + FOLFIRI (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Цетуксимаб + FOLFIRI (n=172)	FOLFIRI (n=176)
ORR				
% (95% CI)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
p-стойност	0,0038		0,0025	
PFS				
Коефициент на риска (95% CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-стойност	0,0479		0,0167	

CI = доверителен интервал; FOLFIRI = иринотекан + инфузия с 5-FU/FA; ORR = степен на обективно повлияване (пациенти с пълно повлияване или частично повлияване); PFS = преживяемост без прогресия

Комбинирана терапия с капецитабин

Данни от рандомизирано, контролирано проучване фаза III (CARIO) подкрепят употребата на капецитабин в начална доза 1000 mg/m² за 2 седмици на всеки 3 седмици в комбинация с иринотекан за лечение от първа линия на пациенти с метастатичен колоректален карцином. Осемстоти и двадесет (820) пациенти са рандомизирани да получават последователно (n=410) или комбинирано лечение (n=410). Последователното лечение се състои от лечение от първа линия с капецитабин (1250 mg/m² два пъти дневно за 14 дни), втора линия иринотекан (350 mg/m² на ден 1) и трета линия комбинация на капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно за 14 дни) с оксалиплатин (130 mg/m² на ден 1). Комбинираното лечение се състои от първа линия лечение с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно за 14 дни), комбинирано с иринотекан (250 mg/m² на ден 1) (XELIRI) и втора линия капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно за 14 дни) плюс оксалиплатин (130 mg/m² на ден 1). Всички цикли на лечение са прилагани на интервали от 3 седмици. При лечението от първа линия, медианата на преживяемостта без прогресия при популацията с намерение за лечение (intent-to-treat) е 5,8 месеца (95% CI, 5,1 – 6,2 месеца) за монотерапията с капецитабин и 7,8 месеца (95% CI, 7,0 – 8,3 месеца) за XELIRI (p=0,0002).



Данни от междинен анализ на многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване фаза II (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин в начална доза 800 mg/m² за 2 седмици на всеки 3 седмици, в комбинация с иринотекан и бевацизумаб за лечение от първа линия на пациенти с метастатичен колоректален карцином. 115 пациенти са рандомизирани на лечение с капецитабин, комбиниран с иринотекан (XELIRI) и бевацизумаб: капецитабин (800 mg/m² два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 7-дневен период на почивка), иринотекан (200 mg/m² като 30-минутна инфузия на ден 1 на всеки 3 седмици), и бевацизумаб (7,5 mg/kg като 30-90-минутна инфузия на ден 1 на всеки 3 седмици): общо 118 пациенти са рандомизирани на лечение с капецитабин, комбиниран с оксалиплатин, плюс бевацизумаб: капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно за 2 седмици, последван от 7-дневен период на почивка), оксалиплатин (130 mg/m² като 2-часова инфузия на ден 1 на всеки 3 седмици) и бевацизумаб (7,5 mg/kg като 30-90-минутна инфузия на ден 1 на всеки 3 седмици). Преживяемостта без прогресия след 6 месеца в популацията с намерение за лечение е 80% (XELIRI плюс бевацизумаб) спрямо 74% (XELOX плюс бевацизумаб). Общата степен на повлияване (пълно повлияване плюс частично повлияване) е 45% (XELOX плюс бевацизумаб), спрямо 47% (XELIRI плюс бевацизумаб).

При монотерапия като втора линия на лечение на метастатичен колоректален карцином

Проведени са клинични изпитвания фаза II/III при повече от 980 пациенти с метастатичен колоректален карцином със схема на прилагане на всеки 3 седмици, които са имали неуспех от предшестваща терапия с 5-FU. Ефикасността на иринотекан е оценена при 765 пациенти с документирана прогресия след лечение с 5-FU в момента на включване в изпитването.

	Фаза III					
	Иринотекан спрямо поддържащо лечение			Иринотекан спрямо 5 FU		
	Иринотекан хидрохлорид трихидрат n=183	Поддържащо лечение n=90	p-стойност	Иринотекан хидрохлорид трихидрат n=127	5 FU n=129	p-стойност
Преживяемост без прогресия на 6-ия месец (%)	NA	NA		33,5*)	26,7	p=0,03
Преживяемост на 12-ия месец (%)	36,2*)	13,8	p=0,0001	44,8*)	32,4	p=0,0351
Медиана на преживяемост (месеци)	9,2*)	6,5	p=0,0001	10,8*)	8,5	p=0,0351

NA: Не е приложимо

*) Статистически значима разлика

В проучване фаза II, проведено при 455 пациенти със схема на прилагане на всеки 3 седмици, преживяемостта без прогресия на 6-тия месец е 30%, а медианата на преживяемост е 9 месеца. Медианата на времето до прогресия е 18 седмици.



Допълнително са проведени несравнителни проучвания фаза II при 304 пациенти, лекувани с ежеседмична схема в доза 125 mg/m², приложена като интравенозна инфузия в продължение на 90 минути за 4 последователни седмици, последвани от 2 седмици почивка. При тези проучвания, медианата на времето до прогресия е било 17 седмици, а медианата на преживяемост е била 10 месеца. Подобен профил на безопасност е наблюдаван при ежеседмичната схема на прилагане при 193 пациенти с начална доза 125 mg/m², в сравнение със схемата на прилагане на всеки 3 седмици. Медианата на времето до поява на първото диарично изхождане е на 11-ия ден.

В комбинация с цетуксимаб след неуспех на иринотекан-съдържаща цитотоксична химиотерапия

Ефикасността на комбинацията на цетуксимаб с иринотекан е изследвана в две клинични изпитвания. Общо 356 пациенти с метастатичен колоректален карцином, експресиращ EGFR, с неуспешна скорошна цитотоксична терапия, включваща иринотекан, които са с минимален функционален статус 60 по Karnofsky, но по-голямата част от които са с функционален статус > 80, са получили комбинирано лечение.

EMR 62 202-007: Това рандомизирано проучване сравнява комбинацията от 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 от тези проучвания са обобщени в таблицата по-долу:

Проуч- ване	N	ORR		DCR		PFS (месеци)		OS (месеци)	
		N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	Медиана	95% CI	Медиана	95% CI
Цетуксимаб + иринотекан									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02- 9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,1, 10,3
Цетуксимаб									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

CI = доверителен интервал; DCR = честота на контрол на заболяването (пациенти с пълно повлияване, частично повлияване или стабилно заболяване най-малко за 6 седмици); ORR = степен на обективно повлияване (пациенти с пълно повлияване или частично повлияване); OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия.

Ефикасността на комбинацията на цетуксимаб с иринотекан е по-голяма от тази на монотерапия с цетуксимаб по отношение на степента на обективно повлияване (ORR), честотата на контрол на заболяването (DCR) и преживяемостта без прогресия (PFS). В рандомизираното изпитване не са наблюдавани ефекти върху общата преживяемост (коефициент на риск 0,91, p=0,48).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



В края на инфузията с препоръчителната доза от 350 mg/m² средните максимални плазмени концентрации на иринотекан и SN-38 са съответно 7,7 µg/ml и 56 ng/ml, а средните стойности на площта под кривата (AUC) са съответно 34 µg.h/ml и 451 ng.h/ml. Големи разлики между индивидите по отношение на фармакокинетичните параметри са наблюдавани главно при SN-38.

Разпределение

Проучване фаза I при 60 пациенти със схема на приложение на 100 до 740 mg/m² с 30-минутна интравенозна инфузия на всеки 3 седмици, обем на разпределение в стационарно състояние (Volume of distribution at steady state, V_{ss}): 175 L/m².

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

Биотрансформация

Проучвания за баланс на масата и за метаболизма с белязано с 14-C лекарство показват, че повече от 50% от интравенозно приложената доза иринотекан се екскретира като непроменено лекарство, 33% с фекалиите главно чрез жлъчката и 22% с урината. Всеки един от двата метаболитни пътя допринася за поне 12% от дозата:

- Хидролиза от карбоксилестераза до активния метаболит SN-38. SN-38 се елиминира главно чрез глюкурониране и допълнително чрез билиарна и бъбречна екскреция (по-малко от 0,5% от дозата на иринотекан). SN-38 глюкуронидът след това вероятно се хидролизира в червата.
- Цитохром P4503A ензим-зависимо окисление, водещо до отваряне на външния пиперидинов пръстен с образуване на APC (дериват на аминопентаноевата киселина) и NPC (първичен амин дериват) (вж. точка 4.5).

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

Елиминиране

В едно проучване фаза I при 60 пациенти със схема на приложение на 100 до 750 mg/m² с 30-минутна интравенозна инфузия през 3 седмици, иринотекан показва двуфазен или трифазен профил на елиминиране. Средният плазмен клирънс е 15 L/h/m². Средният плазмен полуживот в първата фаза на трифазния модел е 12 минути, във втората фаза 2,5 часа, а полуживотът в последната фаза е 14,2 часа. SN-38 показва двуфазен профил на елиминиране със среден терминален полуживот на елиминиране 13,8 часа.

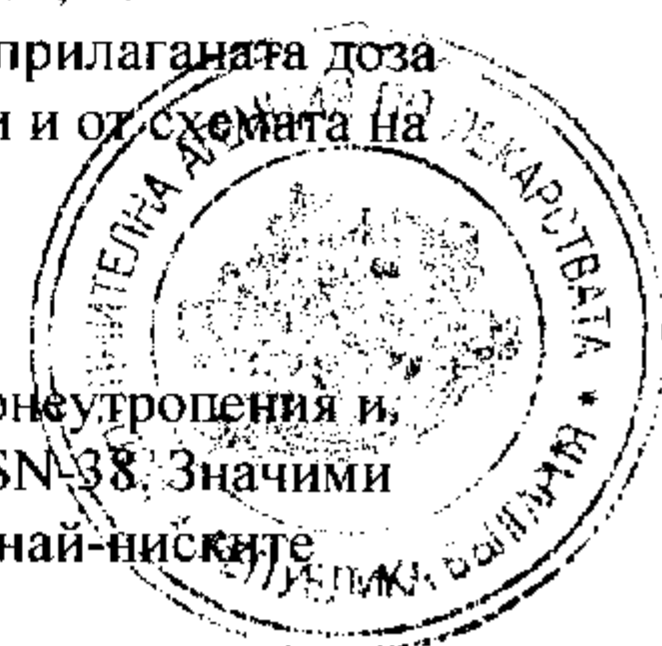
Клирънсът на иринотекан е намален с около 40% при пациенти с хипербилирубинемия между 1,5 и 3 пъти горната граница на нормата (ГГН). При тези пациенти, доза от 200 mg/m² иринотекан води до плазмена експозиция на лекарството, сравнима с тази, наблюдавана при 350 mg/m² при пациенти с карцином и нормални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

Линейност/нелинейност

Извършен е популационен фармакокинетичен анализ на иринотекан при 148 пациенти с метастазирал колоректален тумор, лекувани с различни схеми и различни дози в клиничните изпитвания фаза II. Фармакокинетичните показатели, изчислени с трикомпартиментен модел, са подобни на наблюдаваните в проучванията фаза I. Всички проучвания показват, че експозицията на иринотекан (CPT-11) и SN-38 е увеличена пропорционално с прилаганата доза CPT-11; тяхната фармакокинетика не зависи от броя на предшестващите цикли и от схемата на приложение.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Интензитетът на основните токсичности, наблюдавани с иринотека (напр. левкоцитопения и диарея) са свързани с експозиция (AUC) на изходното лекарство и метаболита SN-38. Значими корелации са наблюдавани между хематологичната токсичност (намаление на най-ниските



стойности на белите кръвни клетки и неутрофилите) или интензитета на диарията и стойностите както на иринотекан, така и на метаболит SN-38 AUC при монотерапия.

Пациенти с намалена активност на UGT1A1

Уридин дифосфат-глюкуронил трансфераза 1A1 (UGT1A1) участва в метаболитното деактивиране на SN-38, активният метаболит на иринотекан до неактивен SN-38 глюкуронид (SN-38G). Генът UGT1A1 е силно полиморфен, което води до различен метаболитен капацитет при отделните индивиди. Най-добре характеризираните генетични варианти са UGT1A1 и UGT1A1*28 и UGT1A1*6. Тези варианти и други вродени недостатъци в експресията на UGT1A1 (като синдром на Gilbert и синдром на Crigler-Najjar) са свързани с намалена активност на този ензим.

Пациенти, които са UGT1A1 слаби метаболизатори (напр. хомозиготни по UGT1A1*27 или *6 варианти) са изложени на повишен риск от тежки нежелани реакции като неутропения и диария след приложение на иринотекан, като следствие от натрупване на SN-38. Според данните от няколко мета-анализа, виският е по-висок при пациенти, получаващи иринотекан в дози $>180 \text{ mg/m}^2$ (вж. точка 4.4).

За да идентифицират пациенти с повишен риск от тежка неутропения и диария може да се използва UGT1A1 генотипиране. Хомозиготният UGT1A1*28 се среща с честотата от 8-20% сред европейското, африканското, блискоизточното и латино населението. Вариантът *6 почти липсва в тези популации. В населението на Източна Азия честотата на *28/*28 е около 17%, 4% за *6/*28 и 0,2% за *6/*6.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Иринотекан и SN-38 са показали мутагенност *in vitro* при тест за хромозомни аберации с СНО-клетки, както и *in vivo* при микронуклеос тест при мишки.

Оказва се обаче, че те нямат мутагенен потенциал при теста на Ames. При плъхове, третирани веднъж седмично в продължение на 13 седмици с максимална доза от 150 mg/m^2 (която е по-малко от половината от препоръчителната доза при хора), не се съобщават свързани с лечението тумори 91 седмици след края на лечението.

Проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане с иринотекан са проведени при мишки, плъхове и кучета. Основните токсични ефекти са наблюдавани при хемопоезичната и лимфната система. При кучета се съобщава за късна диария, свързана с атрофия и фокална некроза на чревната лигавица. Пак при кучета се наблюдава алоpecia. Тежестта на тези ефекти е пропорционална на дозата и обратима.

Репродукция

Иринотекан е тератогенен при плъхове и зайци в дози под терапевтичната доза при хора. При плъхове, малките, родени от третирани животни с външни аномалии показват намаление на плодовитостта. Това не се наблюдава при морфологично нормално поколение. При бременни плъхове е имало намаление на теглото на плацентата, а в поколението намаляване на жизнеспособността на плода и увеличаване на поведенческите аномалии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (E420)

Млечна киселина

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)



6.2 Несъвместимости

Не са известни случаи на несъвместимост.

Поради липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на неотворения флакон

36 месеца

След отваряне

Съдържанието на флакона трябва да се използва веднага след отварянето му.

След разреждане

Химическата и физическата стабилност по време на употреба на лекарствения продукт след разреждане в препоръчителните разтвори за инфузия (вж. точка 6.6) е доказана в продължение на 6 часа при температура $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и в продължение на 24 часа при температура $2-8^{\circ}\text{C}$. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага след разреждане, освен ако методите за отваряне и разреждане изключват риска от микробно замърсяване. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствения продукт след разреждане вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Иринотекан концентрат за инфузионен разтвор се доставя във флакони от 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml или 500 mg/25 ml от тъмно стъкло тип 1 със запушалка с тефлоново покритие и алуминиева отчупваща се капачка.

Размери на опаковката

1 x 2 ml флакон

1 x 5 ml флакон

1 x 15 ml флакон

1 x 25 ml флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Както при другите антинеопластични средства, при приготвянето на Иринотекан Новамед трябва да се работи с повишено внимание. Използването на очила, маска и ръкавици е задължително.



Ако разтворът на иринотекан или инфузионният разтвор влезе в контакт с кожата, измийте незабавно и обилно със сапун и вода. Ако разтворът на иринотекан или инфузионният разтвор влезе в контакт с лигавиците, измийте незабавно с вода.

Подготовка за прилагане на интравенозна инфузия:

Както при всички други инжекционни лекарствени продукти, разтворът на Иринотекан Новамед трябва да се приготвя асептично (вижте точка 6.3).

Ако се наблюдава някаква утайка във флаконите или след разреждане, продуктът трябва да се изхвърли съгласно стандартните процедури за цитотоксични агенти.

Изтеглете асептично необходимото количество Иринотекан разтвор от флакона с помощта на калибрирана спринцовка и го инжектирайте в 250 ml инфузионен сак или банка, съдържащ или 0,9% разтвор на натриев хлорид, или 5% разтвор на декстроза. Инфузията трябва да се размеси добре чрез ръчно въртене.

Изхвърляне:

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Новамед Трейдинг ООД
ул. Филип Македонски № 37
Пловдив 4000
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20180005

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

Дата на първо разрешаване: 03.01.2018 г.

Дата на последно подновяване: 07.02.2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2023

