

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Irinotecan Accord 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ	
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20160313
Решение №	09-01-2021
ВГ/МА/МР -	64295
Одобрение №	

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 от 2 ml съдържа 40 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат (40 mg/2 ml).

Всеки флакон от 5 ml съдържа 100 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат (100 mg/5 ml).

Всеки флакон от 15 ml съдържа 300 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат (300 mg/15 ml).

Всеки флакон от 25 ml съдържа 500 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат (500 mg/25 ml).

Всеки флакон от 50 ml съдържа 1000 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат (1000 mg/50 ml).

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml съдържа 45 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър бледожълт разтвор без видими частици, с pH приблизително между 3,0 и 3,8 и осмоларитет приблизително между 270 и 330 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е показан за лечение на пациенти с колоректален карцином в напреднал стадий:

- 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 Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор в комбинация с цетуксимаб е показан за лечение на пациенти с метастатичен колоректален карцином с немутирал (*wild-type*) RAS ген, с експресия на рецептора за епидермалния растежен фактор (EGFR), които не са били подложени на предварително лечение по повод метастатично заболяване или след ниско дозисно включваща иринотекан цитотоксична терапия (вж. точка 5.1).

Иринотекан Акорд в комбинация с 5-флуороурацил, фолинова киселина и бевацизумаб е показан като първа линия на лечение при пациенти с метастатичен карцином на колона или ректума.



Иринотекан Акорд в комбинация с капецитабин със или без бевацизумаб е показан като първа линия на лечение при пациенти с метастатичен колоректален карцином.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Само за възрастни. Иринотекан Акорд трябва да се въвежда чрез инфузия в периферен или централен венозен път.

Препоръчителна дозировка:

Монотерапия (за лекувани преди това пациенти):

Препоръчителната доза Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е 350 mg/m², приложена като интравенозна инфузия с продължителност от 30 до 90 минути веднъж на всеки три седмици (вж. точки 4.4 и 6.6).

Комбинирана терапия (за нелекувани преди това пациенти):

Безопасността и ефикасността на иринотекан хидрохлорид 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор в комбинация с 5-флуороурацил (5FU) и фолинова киселина (FA) са определяни в следните терапевтични схеми (вж. точка 5.1):

- Иринотекан хидрохлорид 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор плюс 5FU/FA на всеки две седмици.

Препоръчваната доза Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е 180 mg/m², приложена еднократно на всеки 2 седмици като интравенозна инфузия с продължителност от 30 до 90 минути, последвана от инфузия на фолинова киселина и 5-флуороурацил.

За дозировката и начина на приложение на комбинацията с цетуксимаб, вижте кратката характеристика на продукта на този лекарствен продукт.

Обикновено се използва същата доза иринотекан като приложената в последните цикли на предходната съдържаща иринотекан схема. Иринотекан не трябва да се прилага по-рано от 1 час след края на инфузията на цетуксимаб.

За дозировката и начина на приложение на бевацизумаб, вижте кратката характеристика на продукта на бевацизумаб.

За дозировката и начина на приложение на комбинацията с капецитабин, вижте точка 5.1 и съответните раздели в кратката характеристика на продукта на капецитабин.

Корекции на дозата:

Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прилага след адекватно възстановяване от всички нежелани реакции до Степен 0 или 1 по скалата NCI-CTC (Общи критерии за токсичност на Националния онкологичен институт) и когато свързаната с лечението диария е напълно овладяна.

При започване на последваща инфузия от терапевтичната схема, при нужда дозата на Иринотекан Акорд и 5FU трябва да се намали в съответствие с най-тежката степен на нежелани реакции, наблюдавани при предходната инфузия. Лечението трябва да се отложи за 1 седмица, за да се позволи възстановяване от свързаните с него нежелани реакции.



При наличие на следните нежелани реакции, трябва да се предприеме намаляване на дозата с 15 до 20% за Иринотекан Акорд и/или 5FU, когато е приложимо:

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

Препоръките за промяна на дозата на цетуксимаб, когато се прилага в комбинация с иринотекан, трябва да се спазват съгласно продуктовата информацията за този лекарствен продукт.

Вижте кратката характеристика на бевацизумаб за мерки, които трябва да се вземат при нежелани лекарствени реакции, причинени от бевацизумаб.

При комбинация с капецитабин при пациенти на възраст над 65 години, се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин до 800 mg/m² два пъти дневно, в съответствие с кратката характеристика на капецитабин. Вижте също и препоръките за промяна на дозата при комбинирано лечение, дадени в кратката характеристика на продукта капецитабин.

Продължителност на лечението:

Лечението с Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да продължи до появата на обективна прогресия на заболяването или на недопустима токсичност.

Специални популации:

Пациенти с нарушена чернодробна функция:

При монотерапия: Началната доза на Иринотекан Акорд трябва да се определи съобразно стойността на билирубин в кръвта (до 3 пъти над горната граница на нормата (ULN)) при пациенти с функционален статус ≤ 2 . При тези пациенти с хипербилирубинемия и протромбиново време, удължено с над 50%, клирънсът на иринотекан е понижен (вж. точка 5.2) и следователно рискът от хепатотоксичност е повишен. Поради това при тази група пациенти трябва да се извършва ежеседмично проследяване на пълната кръвна картина.

- При пациенти с билирубин до 1,5 пъти ULN, препоръчителната доза Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е 350 mg/m²,
- При пациенти с билирубин, вариращ от 1,5 до 3 пъти ULN, препоръчителната доза Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор е 200 mg/m²,
- Пациенти с билирубин над 3 пъти ULN не трябва да бъдат лекувани с Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма налични данни за пациенти с увреждане на черния дроб, лекувани с иринотекан в комбинирана терапия.

Пациенти с нарушена бъбречна функция:

Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор не се препоръчва за употреба при пациенти с нарушена функция на бъбреците, тъй като не са провеждани проучвания в тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст:

Не са провеждани специфични фармакокинетични проучвания при пациенти в старческа възраст. Въпреки това, в тази група дозата трябва да бъде внимателно подбрана, поради голямата честота на понижение на биологични функции при тях. При тази популация се изисква по-интензивно наблюдение (вж. точка 4.4).



Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Преди работа или приложение на лекарствения продукт трябва да бъдат взети предпазни мерки.

Иринотекан концентрат за инфузионен разтвор е цитотоксичен. За информация относно разреждане и специални предпазни мерки при изхвърляне и работа вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Хронично възпалително заболяване на червата и/или чревна непроходимост (вж. точка 4.4).
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Кърмене (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Билирубин > 3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.4).
- Тежка костномозъчна недостатъчност.
- Физикален статус по СЗО > 2.
- Едновременно приложение с жълт кантарион (вж. точка 4.5).
- Живи атенюирани ваксини (вж. точка 4.5).

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да бъде ограничена до отделения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се извършва само под надзора на лекар, квалифициран в приложението на противоракова химиотерапия.

Като се има предвид естеството и честотата на нежеланите реакции, Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се предписва само ако очакваните ползи превишават възможните терапевтични рискове в следните случаи:

- при пациенти с рисков фактор, особено тези с функционален статус по СЗО = 2.
- в някои редки случаи, когато се прецени, че е малко вероятно пациентите да спазват препоръките по отношение на поведението при настъпване на нежелани реакции (необходимостта от незабавно и продължително антидиарийно лечение, комбинирано с прием на много течности в началото на късната диария). При тези пациенти се препоръчва внимателно наблюдение в болнични условия.

Когато Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор се прилага като монотерапия, обичайната схема на лечение е веднъж на 3 седмици. При пациенти, които изискват по-стриктно проследяване или които са изложени на риск от тежка неутропения, може да се има предвид ежеседмичен режим на дозиране (вж. точка 5.1).

Късна диария

Пациентите трябва да бъдат наясно с риска от появата на късна диария, настъпваща след повече



от 24 часа след приложение на Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор, както и по всяко време преди следващия цикъл. При монотерапия средното време за появата на първите воднисти изпражнения е на 5-ия ден след инфузия на иринотекан. Пациентите трябва бързо да информират лекаря за възникването ѝ и незабавно да се започне подходящо лечение.

Пациенти с повишен риск от диария са тези, при които е провеждана предходна лъчетерапия на корем/таз, тези с изходна левкоцитоза, както и тези с функционален статус > 2 и жени. Ако не се лекува правилно, диарията може да бъде опасна за живота, особено ако пациентът е със съпътстваща неутропения.

При поява на първите воднисти изпражнения, пациентът трябва веднага да започне да приема големи количества напитки, съдържащи електролити, както и подходящо антидиарийно лечение. Това антидиарийно лечение ще бъде предписано от отделението, в което се провежда лечението с иринотекан. След изписване от болницата, пациентите трябва да се снабдят с предписаните лекарствени продукти, така че да могат да лекуват диарията веднага след възникването ѝ. Освен това те трябва да информират лекуващия си лекар или отделението, в което се извършва лечението с иринотекан, когато/ако се появи диария.

Препоръчаното понастоящем антидиарийно лечение се състои от високи дози лоперамид (4 mg за първи прием и след това 2 mg на всеки 2 часа). Това лечение трябва да продължи 12 часа след последните воднисти изпражнения и не трябва да бъде променяно. В никакъв случай лоперамид не трябва да се прилага за повече от 48 последователни часа при тези дози, поради риск от паралитичен илеус, нито за по-малко от 12 часа.

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

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

- Диария, свързана с висока температура;
- Тежка диария (изискваща интравенозна хидратация);
- Диария, продължаваща повече от 48 часа след започване на лечение с високи дози лоперамид.

Лоперамид не трябва да се дава профилактично дори при пациенти, които са получили късна диария при предходни цикли.

При пациенти, прекарали тежка диария, се препоръчва намаляване на дозата за следващите цикли (вж. точка 4.2).

Хематология

В клинични проучвания, честотата на неутропения Степен 3 и 4 по NCI CTC е била значително по-висока при пациентите, които са били подложени на предходна лъчетерапия на корем/таз, отколкото при тези, които не са получили такова облъчване. Пациенти с изходен серумен общ билирубин от 1,0 mg/dL или повече също са имали значително по-голяма вероятност от поява на неутропения от Степен 3 или 4 при първия цикъл, отколкото тези с нива на билирубин, които са били по-ниски от 1,0 mg/dl.

По време на лечение с Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор се препоръчва ежеседмично мониториране на пълната кръвна картина. Пациентите трябва да бъдат наясно с риска от неутропения и значението на повишената температура. Фебрилни епизоди



(температура $> 38^{\circ}\text{C}$ и брой на неутрофилите < 1000 клетки/ mm^3) трябва спешно да се лекува в болница с интравенозно приложение на широкоспектърни антибиотици.

При пациенти, които са получили тежки хематологични реакции, се препоръчва намаляване на дозата за следващите цикли (вж. точка 4.2).

Налице е повишен риск от инфекции и хематологична токсичност при пациенти с тежка диария. При пациенти с тежка диария е необходимо да се изследва пълната кръвна картина.

Увреждане на черния дроб

Изследване на функцията на черния дроб трябва да се извършват преди започване на лечението и преди всеки цикъл.

Изисква се ежеседмично мониториране на пълната кръвна картина при пациенти с билирубин, вариращи от 1,5 до 3 пъти ULN, поради намаляване на клирънса на иринотекан (вж. точка 5.2) и по този начин увеличаване на риска от хематотоксичност при тази популация. За пациенти с билирубин > 3 пъти ULN, вж. точка 4.3.

Гадене и повръщане

Преди всяко лечение с Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор се препоръчва профилактично прилагане на антиеметици. Гаденето и повръщането са често съобщавани симптоми. Пациенти с повръщане, свързано с късна диария, трябва да бъдат хоспитализирани възможно най-рано за лечение.

Остър холинергичен синдром

Ако възникне остър холинергичен синдром (дефиниран като ранна диария и различни други признаци и симптоми като изпотяване, коремни спазми, сълзене, миоза и слюноотделяне), е необходимо да се приложи атропин сулфат (0,25 mg подкожно), освен ако не е клинично противопоказан (вж. точка 4.8).

Тези симптоми могат да се наблюдават по време на или непосредствено след инфузията на иринотекан, и се смята, че са свързани с антихолинестеразната активност на иринотекан, като се очаква да се появяват по-често при по-високи дози иринотекан.

Към пациенти с астма трябва да се подхожда внимателно. При пациенти, които са получавали остър и тежък холинергичен синдром, се препоръчва профилактично приложение на атропин сулфат с последващите дози Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

Дихателни нарушения

Интерстициална белодробна болест, изявяваща се като белодробни инфилтрати, не се среща често по време на лечението с иринотекан. Интерстициалната белодробна болест може да бъде фатална. Рисковите фактори, вероятно свързани с развитието на интерстициалната белодробна болест, включват използването на пневмотоксични лекарствени продукти, лъчетерапия и колонии-стимулиращи фактори. Пациенти с рискови фактори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за дихателни симптоми преди и по време на лечението с иринотекан.

Екстравазация

Въпреки че иринотекан не е изразен везикуант, трябва да бъдат взети мерки, за да се избегне екстравазация, и мястото на инфузията трябва да бъде наблюдаван за симптоми на екстравазация. Ако възникне екстравазация, се препоръчва промиване на участъка и прилагане на лед.



Старческа възраст

Поради по-високата честота на понижени биологични функции, по-специално функцията на черния дроб, при пациенти в старческа възраст, изборът на доза Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се прави с повишено внимание в тази популация (вж. точка 4.2).

Хронично възпалително заболяване на червата и/или запушване на червата

Пациентите не трябва да бъдат лекувани с Иринотекан Акорд, докато не се преодолее чревната непроходимост (вж. точка 4.3).

Бъбречна функция

Наблюдавани са покачване на серумния креатинин или уреята в кръвта. Има случаи на остра бъбречна недостатъчност. Тези събития обикновено се дължат на усложнения на инфекция или дехидратация, свързани с гадене, повръщане или диария. Също са били докладвани редки случаи на нарушена бъбречна функция, поради синдром на туморен лизис.

Лъчетерапия

Пациенти, които преди това са били подложени на лъчетерапия на таза/коремната област са изложени на повишен риск от миелосупресия след приложението на иринотекан. Лекарите трябва да са внимателни при лечение на пациенти с предварително облъчване (например > 25% облъчване на костния мозък и в рамките на 6 седмици преди да започване на лечението с иринотекан). За тази популация може да се приложи адаптиране на дозата (вж. точка 4.2).

Сърдечни нарушения

След лечение с иринотекан са били наблюдавани миокардни исхемични събития, предимно при пациенти с подлежащо сърдечно заболяване, 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 наблюдавани и да бъдат предприети действия, за да се направи опит да се сведат до минимум всички подлежащи на промяна рискови фактори (т.е. тютюнопушене, хипертония и хиперлипидемия).

Съдови нарушения

Иринотекан рядко е бил свързан с тромбоемболични събития (белодробна емболия, венозна тромбоза, и артериална тромбоемболия) при пациенти с множество рискови фактори, в допълнение към подлежащото раково заболяване.

Други

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

Едновременното приложение на иринотекан със силен инхибитор (напр. кетоконазол) или индуктор (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, апалутамид) на СУРЗА4 може да промени метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Контрацепция при жени с детероден потенциал/мъже:

Поради потенциала за генотоксичност, пациентите от женски пол с репродуктивен потенциал са съветват да използват високоефективна контрацепция по време на лечението и в продължение



на 6 месеца след последната доза иринотекан.

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

Кърмене

Поради потенциала за нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се спре за времето на терапията с Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор (вж. точки 4.3 и 4.6).

Предупреждения за помощните вещества:

Това лекарство съдържа сорбитол (вижте точка 2). Сорбитолът е източник на фруктоза. На пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (HFI) не трябва да се прилага това лекарство, освен ако не е строго необходимо.

Бebetата и малките деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани с HFI. Лекарствата (съдържащи фруктоза), приложени интравенозно, може да имат животозастрашаващи ефекти при лица с HFI и не трябва да се прилагат при тази популация, освен ако няма огромна клинична нужда и няма налични алтернативи.

На всеки пациент трябва да се вземе подробна анамнеза по отношение на симптомите на HFI, преди да му бъде приложен този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)

Жълт кантарион: Намаляване на плазмените нива на активния метаболит на иринотекан, SN-38. В малко фармакокинетично проучване ($n = 5$), при което иринотекан 350 mg/m² се прилага едновременно с жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) 900 mg, се наблюдава 42% понижаване 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. ваксини срещу жълта треска): риск от генерализирана реакция към ваксини, която може да е с летален изход. Едновременната употреба е противопоказана по време на лечение с иринотекан и в продължение на 6 месеца след прекратяване на химиотерапията. Убити или инактивирани ваксини могат да се прилагат, обаче отговорът към такива ваксини може да бъде намален.

Не се препоръчва съпътстваща употреба (вж. точка 4.4)

Едновременното приложение на иринотекан със силни 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, които индуцират силно CYP3A4 и/или UGT1A1 (напр. итраконазол, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин или апалутамид):

Риск от намалена експозиция на иринотекан, SN-38 и SN-38 глюкуронид. Няколко проучвания са показали, че едновременното прилагане на



CYP3A4-индуциращи антиконвулсанти води до понижена експозиция на иринотекан, SN-38 и SN-38 глюкуронид, и редуцирани фармакодинамични ефекти. Ефектите на такива антиконвулсанти се отразяват чрез намаляване на AUC на SN-38 и SN-38G с 50% или повече. В допълнение към индукцията на CYP3A4 ензими, повишената глюкуронизация и повишената жлъчна екскреция могат да играят роля при намаляване на експозицията на иринотекан и неговите метаболити. Допълнително с фенитоин: Риск от обостряне на гърчове в резултат на намаляването на резорбцията на фенитоин в храносмилателния тракт от цитотоксични лекарствени продукти.

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

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

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

Риск от увеличаване на системната експозиция на SN-38, активния метаболит на иринотекан. Лекарите трябва да вземат това предвид, ако комбинацията е неизбежна.

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

Риск от увеличаване на токсичността на иринотекан, дължащ се на понижаване на метаболизма на иринотекан от кризотиниб или иделализиб.

Повишено внимание при употреба

Антагонисти на витамин К: Повишен риск от хеморагия и тромботични събития при туморни заболявания. Ако е показан антагонист на витамин К, се изисква повишена честота при мониторинга на INR (Международно нормализирано отношение).

Едновременна употреба, която трябва да се вземе предвид

Имунодепресанти: (напр. циклоспорин, такролимус): Прекомерна имunosупресия с риск от лимфопролиферация.

Невромускулни блокери: Не може да се изключи взаимодействието между иринотекан и невромускулни блокери. Тъй като Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор има антихолинестеразна активност, лекарствените продукти с антихолинестеразна активност могат да удължат невромускулните блокиращи ефекти на суксаметониума и невромускулната блокада на недеполяризиращите лекарствени продукти може да бъде антагонизирана.

Други комбинации

5-флуороурацил/фолинова киселина: Едновременното приложение на 5-флуороурацил/фолинова киселина в комбинирания режим, не променя фармакокинетиката на иринотекан.

Бевацизумаб: Резултатите от проучване, изследващо лекарствените взаимодействия, не показват значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетиката на иринотекан и активния му метаболит SN-38. Все пак, това не изключва възможността за евентуално повишаване на токсичността, поради фармакологичните им свойства.

Цетуксимаб: Няма доказателства, че профилът на безопасност на иринотекан се влияе от цетуксимаб или обратното.

Антинеопластични средства (включително флуцитозин като предлекарство на 5-флуороурацил)

Нежеланите реакции, свързани с употребата на иринотекан, като миелосупресия, може да бъдат



усилени от други антинеопластични средства със сходен профил на нежеланите реакции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция

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

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

Бременност

Има ограничени данни за употребата на иринотекан при бременни жени. Иринотекан е доказано ембриотоксичен и тератогенен при животни (вж. точка 5.3). Ето защо, въз основа на резултатите от проучвания при животни и механизма на действие на иринотекан, това вещество не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Жените с детероден потенциал не трябва да започват лечение с иринотекан, докато не се изключи бременност. Бременността трябва да се избягва, ако някой от партньорите е подложен на лечение с иринотекан.

Кърмене

Наличните данни са ограничени, но дават основание да се предполага, че иринотекан и неговият метаболит се отделят в човешката кърма. Следователно, поради потенциала за нежелани реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с иринотекан (вж. точки 4.3 и 4.4).

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 5.3). Преди да се започне приложение на Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор, да се има предвид консултиране на пациентите за запазване на гаметите.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от възникване на замаяност или зрителни нарушения, които може да се появят в рамките на 24 часа след приложението на Иринотекан Акорд и трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с машини при поява на подобни симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Данните за нежеланите реакции са били екстензивно събрани от проучвания при метастатичен колоректален карцином; честотите са представени по-долу. Нежеланите реакции при тези показания се очаква да бъдат подобни на тези при колоректален карцином.



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

Неутропенията е дозолимитиращ токсичен ефект. Неутропенията е обратима и некумулятивна; средният период на най-ниската стойност е 8 дни, както при монотерапия, така и при комбинирана терапия.

Много често се наблюдава тежък преходен остър холинергичен синдром. Основните симптоми са дефинирани като ранна диария и различни други симптоми като коремна болка, изпотяване, миоза и повишено слюноотделяне по време на или в рамките на първите 24 часа след инфузията на иринотекан. Тези симптоми изчезват след приложение на атропин (виж точка 4.4).

МОНОТЕРАПИЯ

Следните нежелани реакции, приети за възможно или вероятно свързани с приложението на иринотекан са били докладвани от 765 пациенти, в препоръчваната доза от 350 mg/m^2 като монотерапия. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), и много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции, съобщавани с иринотекан при монотерапия (схема с 350 mg/m^2 на всеки 3 седмици)		
Системо-органен клас по MedDRA	Честотна категория	Използван термин
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения, анемия
	Чести	Тромбоцитопения, фебрилна неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	Холинергичен синдром
Гастроинтестинални нарушения	Много чести	Диария, повръщане, гадене, болки в корема
	Чести	Запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Алоpecia (обратима)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Възпаление на лигавиците, пирексия, астения
Изследвания	Чести	Повишен креатинин в кръвта, повишени трансаминази (AST и ALT), повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции (монотерапия)

Тежка диария е наблюдавана при 20% от пациентите, които са следвали препоръките за контрол на диарията. От оценяваните цикли, в 14% е наблюдавана тежка диария. Медианата на времето до настъпване на първото течено изхождане е на 5-ия ден след инфузията на иринотекан.



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

Запек е наблюдаван при по-малко от 10% от пациентите.

Неутропения е наблюдавана при 78,7% от пациентите и е била тежка (брой на неутрофилите <500 клетки/ mm^3) при 22,6% от пациентите. От оценяваните цикли, 18% са имали брой на неутрофилите под 1000 клетки/ mm^3 , включително 7,6% с брой на неутрофилите <500 клетки/ mm^3 . До 22-рия ден обикновено е постигано цялостно възстановяване.

Фебрилна неутропения е съобщавана при 6,2% от пациентите и при 1,7% от циклите. Инфекции са възникнали при около 10,3% от пациентите (2,5% от циклите) и са свързани с тежка неутропения при около 5,3% от пациентите (1,1% от циклите), и са довели до смърт в 2 случая.

Анемия е съобщена при около 58,7% от пациентите (8% с хемоглобин <8 g/dl и 0,9% с хемоглобин $<6,5$ g/dl).

Тромбоцитопения ($<100\,000$ клетки/ mm^3) е наблюдавана при 7,4% от пациентите и 1,8% от циклите, при 0,9% с брой на тромбоцитите $\leq 50\,000$ клетки/ mm^3 и 0,2% от циклите. Почти всички пациенти са показали възстановяване до ден 22.

Остър холинергичен синдром

Тежък преходен остър холинергичен синдром е наблюдаван при 9% от пациентите, лекувани с монотерапия.

Астенията е била тежка за по-малко от 10% от пациентите, лекувани с монотерапия. Причинната връзка с иринотекан не е била ясно установена. Пирексия при отсъствие на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения е настъпила при 12% от пациентите, лекувани с монотерапия.

Лабораторни изследвания

Преходни и леки до умерени повишения на серумните нива на трансаминазите, алкалната фосфатаза или билирубина са били наблюдавани при съответно 9,2%, 8,1% и 1,8% от пациентите, в отсъствие на прогресивни чернодробни метастази.

Преходни и леки до умерени повишения на серумните нива на креатинина са наблюдавани при 7,3% от пациентите.

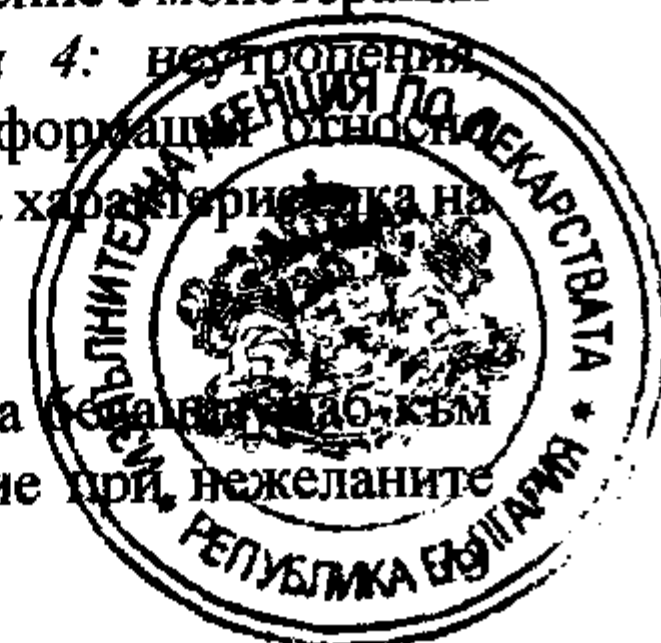
КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ

Нежеланите реакции, описани подробно в този раздел, се отнасят за иринотекан. Няма доказателства, че профилът на безопасност на иринотекан се влияе от цетуксимаб или обратното. В комбинация с цетуксимаб, съобщаваните допълнителни нежелани лекарствени реакции са тези, очаквани с цетуксимаб (като акнеформен дерматит 88%). За информация относно нежеланите лекарствени реакции на иринотекан в комбинация с цетуксимаб вижте и съответната кратка характеристика на продукта.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация с иринотекан, в допълнение към тези, наблюдавани при монотерапия с капецитабин или наблюдавани с по-висока честота в сравнение с монотерапия с капецитабин, включват: Много често, нежелани реакции от всички степени: тромбоза/емболия; Често, нежелани реакции от всички степени: реакция на свръхчувствителност, миокардна исхемия/инфаркт; Често, нежелани реакции от Степен 3 и 4: фебрилна неутропения. За пълна информация за нежеланите лекарствени реакции на капецитабин вижте кратката характеристика на продукта за капецитабин.

Нежеланите лекарствени реакции от Степен 3 и 4, съобщавани при пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация с иринотекан и бевацизумаб, в допълнение към тези, наблюдавани при монотерапия с капецитабин или наблюдавани с по-висока честота в сравнение с монотерапия с капецитабин, включват: Често, нежелани реакции от Степен 3 и 4: неутропения, тромбоза/емболия, хипертония и сърдечна исхемия/инфаркт. За пълна информация относно нежеланите лекарствени реакции на капецитабин и бевацизумаб вижте кратката характеристика на продукта за капецитабин и бевацизумаб.

Хипертония от 3-та степен е основния значим риск, свързан с добавянето на бевацизумаб към болус иринотекан/5-FU/FA. В допълнение, е наблюдавано слабо повишение при нежеланите



реакции, свързани с химиотерапия от Степен 3/4, като диария и левкопения при този режим, в сравнение с пациентите, получаващи само болус иринотекан/5-FU/FA. За друга информация относно нежеланите реакции в комбинация с бевацизумаб, отнесете се към кратката характеристика на продукта за бевацизумаб.

Иринотекан е проучван в комбинация с 5-FU и FA за метастатичен рак на дебелото черво. Данните за безопасност от нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания показват много често наблюдавани възможно или вероятно свързани нежелани реакции NCI Степен 3 или 4, в следните системно-органни класове по MedDRA: нарушения на кръвта и лимфната система, стомашно-чревни нарушения, нарушения на кожата и подкожната тъкан.

Следните нежелани лекарствени реакции, приети за възможно или вероятно свързани с приложението на иринотекан са били докладвани от 145 пациенти, лекувани в схема с иринотекан в комбинирана терапия с 5-FU/FA вна всеки 2 седмици в препоръчаната доза от 180 mg/m².

Нежелани реакции, съобщавани с иринотекан при комбинирана терапия (180 mg/m ² на всеки 2 седмици)		
Системо-органен клас по MedDRA	Честотна категория	Използван термин
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения, неутропения, анемия
	Чести	Фебрилна неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
Нарушения на нервната система	Много чести	Холинергичен синдром
Гастроинтестинални нарушения	Много чести	Диария, повръщане, гадене
	Чести	Абдоминална болка, запек
Изследвания	Много чести	Повишени трансаминази (AST и ALT), повишен билирубин, повишена алкална фосфатаза в кръвта
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Алоpecia (обратима)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Възпаление на лигавиците, астения
	Чести	Пирексия

Описание на избрани нежелани реакции (комбинирана терапия)

Тежка диария е наблюдавана при 13,1 % от пациентите, които са следвали препоръките за контрол на диарията. От оценяваните цикли, в 3,9 % е наблюдавана тежка диария.

Наблюдавана е по-ниска честота на тежко гадене и повръщане (съответно при 2,1 % and 2,8 % от пациентите).

Запек, свързан с иринотекан и лоперамид е наблюдаван при 3,4 % от пациентите.

Неутропения е наблюдавана при 82,5 % от пациентите и е била тежка (брой на неутрофилите <500 клетки/mm³) при 9,8 % от пациентите. От оценяваните цикли, 67,3 % са имали брой на неутрофилите под 1000 клетки/mm³, включително 2,7 % с брой на неутрофилите <500 клетки/mm³. До 7-8 ден обикновено е постигано цялостно възстановяване.

Фебрилна неутропения е съобщавана при 3,4 % от пациентите и при 0,9 % от циклите. Инфекции са възникнали при около 2 % от пациентите (0,5% от циклите) и са свързани с тежка неутропения при около 2,1% от пациентите (0,5% от циклите), и са довели до смърт в 1 пациент. **Анемия** е съобщена при 97,2 % от пациентите (2,1 % с хемоглобин <8 g/dl).



Тромбоцитопения ($<100\,000$ клетки/ mm^3) е наблюдавана при 32,6 % от пациентите и 21,8 % от циклите. Не е наблюдавана тежка тромбоцитопения ($<50\,000$ клетки/ mm^3).

Остър холинергичен синдром

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

Астенията е била тежка при 6,2 % от пациентите, лекувани с комбинирана терапия. Причинната връзка с иринотекан не е била ясно установена.

Пирексия при отсъствие на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения е възникнала при 6,2 % от пациентите, лекувани с комбинирана терапия.

Лабораторни изследвания

Преходни серумни нива (Степен 1 и 2) на SGOT или SGPT, алкалната фосфатаза или билирубина са били наблюдавани при съответно 15 %, 11 %, 11 % и 10 % от пациентите, в отсъствие на прогресивни чернодробни метастази.

Преходна 3-та Степен е наблюдавана при съответно 0%, 0%, 0% and 1% от пациентите. Не е наблюдавана 4-та Степен.

Много рядко са съобщавани повишения на амилаза и/или липаза.

Съобщавани са редки случаи на хипокалиемия и хипонатриемия, най-вече свързани с диария и повръщане.

ДРУГИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, СЪОБЩЕНИ В КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ СЪС СЕДМИЧЕН РЕЖИМ НА ИРИНОТЕКАН

Следните допълнителни събития, свързани с лекарството, са съобщавани в клинични проучвания с иринотекан: болка, сепсис, аноректално разстройство, стомашночревна кандидозна инфекция, хипомагнезиемия, обрив, кожни признаци, нарушение на походката, объркване, главоболие, синкоп, зачервяване, брадикардия, инфекция на пикочните пътища болка в гърдите, повишена гама-глутамилтрансфераза, екстравазация и синдром на туморен лизис, сърдечносъдови нарушения (ангина пекторис, сърдечен арест, миокарден инфаркт, миокардна исхемия, периферно съдово нарушение, съдово нарушение) и тромбоемболични събития (артериална тромбоза, мозъчен инфаркт, мозъчно-съдов инцидент, дълбока венозна тромбоза, периферна емболия, белодробна емболия, тромбофлебит, тромбоза и внезапна смърт) (вж. точка 4.4).

ПОСТМАРКЕТИНГОВО НАБЛЮДЕНИЕ

Честотите от постмаркетинговото наблюдение са неизвестни (не могат да бъдат оценени от наличните данни).

Системо-органен клас по MedDRA	Използван термин
Инфекции и инфестации	Псевдомембранозен колит, един от които е документиран бактериологично (<i>Clostridium difficile</i>) Сепсис Гъбични инфекции* Вирусни инфекции†
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения с антитромбоцитни антитела
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Дехидратация (поради диария и повръщане) Хиповолемия
Нарушения на нервната система	Разстройството на говора обикновено е преходен характер, в някои случаи нежеланата реакция се дължи на холинергичния синдром, наблюдаван по време на или малко след инфузията с иринотекан



	Парестезия Неволни мускулни контракции
Сърдечни нарушения	Хипертония (по време или след инфузията) Кардио-циркулаторна недостатъчност [‡]
Съдови нарушения	Хипотония [†]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Интерстициалната белодробна болест, проявяваща се като белодробна инфилтрация, е нечеста по време на лечението с иринотекан; съобщава се за ранни признаци, като диспнея (вж. точка 4.4). Диспнея (вж. точка 4.4) Хълцане
Гастроинтестинални нарушения	Чревна непроходимост Илеус: съобщавани са също случаи на илеус без предшестващ колит Мегаколон Стомашно-чревен кръвоизлив Колит; в някои случаи усложнен от язва, кървене, илеус или инфекция Тифлит Исхемичен колит Улцерозен колит Симптоматично или асимптоматично повишени панкреатични ензими Чревна перфорация
Хепатобилиарни нарушения	Стеатозен хепатит Чернодробна стеатоза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожни реакции
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Крампи
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане и остра бъбречна недостатъчност обикновено при пациенти, които са се заразили и/или са с обемна деплация в резултат на тежка стомашно-чревна токсичност [‡] Бъбречна недостатъчност [†]
Общи нарушения на мястото на приложение	Реакция на мястото на инфузия
Изследвания	Повишена амилаза Повишена липаза Хипокалиемия Хипонатриемия, която е свързана предимно с диария и повръщане За повишени трансаминази (т.е. AST и ALT) при липса на прогресивни чернодробни метастази се съобщава много рядко.

* Напр. пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*, бронхопулмонална аспергилоза, системна кандидоза.

† Напр. херпес зостер, грип, реактивация на хепатит В, цитомегаловирусен колит.

‡ Нечести случаи на бъбречна недостатъчност, хипотония или кардио-циркулаторна недостатъчност са наблюдавани при пациенти, които са имали епизоди на дехидратация, свързана с диария и повръщане, или сепсис.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството.



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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Има съобщения за предозиране с дози, които са били приблизително до два пъти по високи от препоръчаната терапевтична доза, което може да е фатално. Най-значимите съобщавани нежелани реакции са били тежка неутропения и тежка диария.

Лечение

Не е известен антидот на Иринотекан Акорд 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

Трябва да се положат максимални усилия, за да се предотврати дехидратацията, дължаща се на диария, и за лечение на инфекциозните усложнения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични агенти, инхибитори на топоизомеразата I
АТС код: L01CE02

Механизъм на действие

Експериментални данни

Иринотекан е полусинтетичен дериват на камптотекин. Той е антинеопластичен агент, действащ като специфичен инхибитор на ДНК-топоизомеразата I. Той се метаболизира в повечето тъкани от карбоксилестераза до SN-38, за който е установено, че е по-активен от иринотекан при пречистена топоизомеразата I и по-цитотоксичен от иринотекан срещу няколко миши и човешки туморни клетъчни линии. Инхибирането на ДНК топоизомеразата I от иринотекан или SN-38 индуцира лезии на едната ДНК верига, която блокира репликационната вилка на ДНК и е отговорна за цитотоксичността. Тази цитотоксична активност е времезависима и е специфична за фаза S.

Установено е, че *in vitro*, иринотекан и SN-38 не се разпознават съществено от Р-гликопротеиновата множествена лекарствена резистентност и проявява цитотоксична активност срещу устойчиви на доксорубин и винбластин клетъчни линии.

Освен това иринотекан има широк спектър на антигуморна активност в *in vivo* туморни модели при мишки (P03 дуктален аденокарцином на панкреаса, аденокарцином на млечна жлеза, C38 и C51 аденокарцином на дебело черво) и в човешки присадки (Co-4 аденокарцином на колон, MX-1 аденокарцином на млечна жлеза, ST-15 и SC-16 стомашни аденокарциноми). Иринотекан е активен и срещу тумори, експресиращи Р-гликопротеиновата множествена лекарствена резистентност (резистентна на винкристин и доксорубин Р388 левкемия).

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



Клинични данни

В комбинирана терапия за лечение от първа линия на метастатичен колоректален карцином

В комбинирана терапия с фолинова киселина и 5-флуороурацил

Изпитване от фаза III е проведено при 385 нелекувани преди това пациенти с метастазирал колоректален карцином, лекувани по схема веднъж на 2 седмици (вж. точка 4.2) или веднъж седмично. При схема веднъж на 2 седмици, в ден 1, приложението на иринотекан хидрохлорид трихидрат 180 mg/m^2 веднъж на всеки 2 седмици е последвано от инфузия с фолинова киселина (200 mg/m^2 с продължителност 2 часа) и 5-флуороурацил (400 mg/m^2 като интравенозен болус, последван от инфузия на 600 mg/m^2 в продължение на 22 часа). В ден 2 фолинова киселина и 5-флуороурацил са прилагани в същите дози и схеми. По схемата веднъж седмично, приложението на иринотекан хидрохлорид трихидрат в доза 80 mg/m^2 е последвано от инфузия с фолинова киселина (500 mg/m^2 с продължителност 2 часа), и след това - на 5-флуороурацил (2300 mg/m^2 като интравенозна инфузия за 24 часа) в продължение на 6 седмици.

В проучването върху комбинирана терапия при двете терапевтични схеми, описани по-горе, ефикасността на иринотекан е била оценена при 198 лекувани пациенти:

	Комбинирани схеми (n=198)		Схема веднъж седмично (n=50)		Схема веднъж на 2 седмици (n=148)	
	Иринотека н +5FU/FA	5FU/FA	Иринотекан +5FU/FA	5FU/FA	Иринотекан +5FU/FA	5FU/FA
Степен на отговор (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
Стойност на p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Средно време до прогресия (в месеци)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Стойност на p	p<0,001		НЗ		p=0,001	
Средна продължителнос т на отговора (в месеци)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Стойност на p	НЗ		p=0,043		НЗ	
Средна продължителнос т на отговора и стабилизиране (в месеци)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Стойност на p	p<0,001		НЗ		p=0,003	
Средно време до неуспех на лечението (в месеци)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	
Стойност на p	p=0,0014		НЗ		p<0,001	



Средна преживяемост (в месеци)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Средна преживяемост (месеци)	p=0,028	НЗ	p=0,041	p=0,028	НЗ	p=0,041

5FU: 5-флуороурацил

FA: фолинова киселина

НЗ: Не е значимо

*: По протокол за популационния анализ

При схема веднъж седмично, честотата на тежката 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/ mm^3) 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 дефинитивно влошаване на статуса е било значително по-дълго в комбиниранията група с иринотекан, отколкото в групата с 5FU/FA (p=0,046).

Качеството на живот в това изпитване от фаза III е било оценено с помощта на въпросника на EORTC QLQ-C30. Времето до дефинитивно влошаване на статуса винаги е настъпвало по-късно в групата на иринотекан. Еволюцията на Общия здравен статус/Качество на живот (Global Health Status/Quality of life) е било малко по-благоприятна в групата на комбинирано лечение с иринотекан, макар и не значимо, и показва, че ефикасността на иринотекан в комбинация може да бъде постигната без да се засяга качеството на живот.

В комбинирана терапия с бевацизумаб

Рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично изпитване от фаза III за оценяване на бевацизумаб в комбинация с иринотекан/5FU/FA като лечение от първа линия при метастазирал карцином на дебелото черво или ректума (Изпитване AVF2107g). Добавянето на бевацизумаб към комбинацията от иринотекан/5FU/FA е довело до статистически значимо повишение на общата преживяемост. Клиничната полза, измерена чрез общата преживяемост, е наблюдавана при всички предварително определени подгрупи пациенти, включително тези, дефинирани по възраст, пол, статус, локализация на първичния тумор, брой на засегнатите органи и продължителност на метастатичното заболяване. Вижте също кратката характеристика на продукта за бевацизумаб. Резултатите за ефикасността в изпитване AVF2107g са обобщени в таблицата по-долу.

	AVF2107g	
	Рамо 1 Иринотекан/5FU/FA плацебо	Рамо 2 Иринотекан /5FU/FA бевацизумаб *
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Средно време (в месеци)	15,6	20,3
95% Доверителен интервал	14,29 – 16,99	18,46 – 24,1
Коефициент на риска ^b		0,660



Стойност на p		0,00004
Преживяемост без прогресия		
Средно време (в месеци)	6,2	10,6
Коефициент на риска		0,54
Стойност на p		<0,0001
Средна степен на отговор		
Степен (%)	34,8	44,8
95% Доверителен интервал	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Стойност на p		0,0036
Продължителност на отговора		
Средно време (в месеци)	7,1	10,4
25–75 персентил (в месеци)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg всеки 2 седмици.

^bСъотносимо към контролното рамо.

В комбинирана терапия с цетуксимаб

EMR 62 202-013: Това рандомизирано проучване при пациенти с метастатичен колоректален карцином, които не са получавали предходно лечение за метастатично заболяване, сравнява комбинацията от цетуксимаб и иринотекан плюс инфузия на 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA) (599 пациенти) на същата химиотерапия, приложена самостоятелно (599 пациенти). Процентът на пациентите с KRAS (wild-type) тумори в подлежащата на оценка на KRAS статуса популация е бил 64%.

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

Променлива/ статистика	Обща популация		KRAS wild-type популация	
	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Цетуксимаб плюс 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 плюс инфузия на 5-FU/FA, ORR = обективна степен на отговор (пациенти с пълен или частичен отговор), PFS = преживяемост без прогресия

В комбинирана терапия с капецитабин

Данните от рандомизирано, контролирано изпитване от фаза III (CAIRO) подкрепят приложението на капецитабин в начална доза от 1000 mg/m² в продължение на 2 седмици в комбинация с иринотекан на всеки 3 седмици като лечение от първа линия при пациенти с метастатичен колоректален карцином. Били са рандомизирани 820 пациенти, получаващи



секвентно (n=410) или комбинирано (n=410) лечение.

Секвентното лечение се е състояло от лечение от първа линия с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 14 дни), лечение от втора линия с иринотекан (350 mg/m^2 в ден 1) и лечение от трета линия в комбинация с капецитабин (1000 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 14 дни) и оксалиплатин (130 mg/m^2 в ден 1). Комбинираното лечение се е състояло от лечение от първа линия с капецитабин (1000 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 14 дни), комбиниран с иринотекан (250 mg/m^2 в ден 1) (XELIRI) и лечение от втора линия с капецитабин (1000 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 14 дни) плюс оксалиплатин (130 mg/m^2 в ден 1). Всички цикли на лечение са прилагани през интервали от 3 седмици. При лечението от първа линия, средната преживяемост без прогресия в подлежащата на лечение популация е била 5,8 месеца (95% CI, 5,1-6,2 месеца) за капецитабин като монотерапия и 7,8 месеца (95% CI, 7,0-8,3 месеца) за XELIRI ($p=0,0002$).

Данните от междинния анализ на многоцентрово, рандомизирано, контролирано изпитване от фаза II (АЮ KRK 0604) подкрепят приложението на капецитабин в начална доза от 800 mg/m^2 в продължение на 2 седмици в комбинация с иринотекан и бевацизумаб на всеки 3 седмици като лечение от първа линия на пациенти с метастатичен колоректален карцином. 115 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин в комбинация с иринотекан (XELIRI) и бевацизумаб: капецитабин (800 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на две седмици, последвано от 7-дневен период на почивка), иринотекан (200 mg/m^2 като 30-минутна инфузия в ден 1 веднъж на всеки 3 седмици) и бевацизумаб ($7,5 \text{ mg/kg}$ като инфузия с продължителност 30 до 90 минути в ден 1 веднъж на всеки 3 седмици); общо 118 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин в комбинация с оксалиплатин плюс бевацизумаб: капецитабин (1000 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на две седмици, последвано от 7-дневен период на почивка), оксалиплатин (130 mg/m^2 под формата на 2-часова инфузия в ден 1 веднъж на всеки 3 седмици) и бевацизумаб ($7,5 \text{ mg/kg}$ като инфузия с продължителност 30 до 90 минути в ден 1 веднъж на всеки 3 седмици). Преживяемостта без прогресия на 6-ия месец в подлежащата на лечение популация е била 80% (XELIRI плюс бевацизумаб) спрямо 74% (XELOX плюс бевацизумаб). Общият клиничен отговор (пълнен отговор плюс частичен отговор) е бил 45% (XELOX плюс бевацизумаб) спрямо 47% (XELIRI плюс бевацизумаб).

Като монотерапия за лечение от втора линия на метастатичен колоректален карцином

Клинични изпитвания от фаза II/III са проведени при повече от 980 пациенти, при които не е постигнат успех след предходна схема, базирана на 5-FU по схема на дозиране с приложение веднъж на всеки 3 седмици. Ефикасността на иринотекан е била оценена при 765 пациенти с документирано прогресиране в началото на проучването с 5-FU.

	Фаза III					
	Иринотекан в сравнение с поддържащо лечение			Иринотекан в сравнение с 5FU		
	Иринотекан n=183	Поддържащо лечение n=90	р- стойности	Иринотекан n=127	5FU n=129	р- стойности
Преживяемост без прогресия на 6-ия месец (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	$p=0,03$



Преживяемост на 12 месец (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Средна преживяемост (в месеци)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Не е приложимо

*: Статистически значима разлика

В изпитвания от фаза II, проведени върху 455 пациенти при дозов режим веднъж на всеки 3 седмици, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е била 30%, а средната преживяемост е била 9 месеца. Средното време до прогресия е било 18 седмици.

Освен това, несравнителни изпитвания от фаза II са проведени при 304 пациенти, лекувани по схема веднъж седмично, в доза от 125 mg/m², приложена като интравенозна инфузия в продължение на 90 минути за 4 последователни седмици, последвано от 2 седмици почивка. В тези проучвания средното време до прогресия е било 17 седмици, а средната преживяемост е била 10 месеца. Подобен профил на безопасност е наблюдаван при лечение на 193 пациенти с начална доза от 125 mg/m², прилагана веднъж седмично, в сравнение с режим на дозиране веднъж на 3 седмици. Средното време на появата на първите воднисти изпражнения е било ден 11.

В комбинация с цетуксимаб след неуспех на цитотоксична терапия, включваща иринотекан

Ефикасността на комбинацията на цетуксимаб и иринотекан е изследвана в две клинични изпитвания. Общо 356 пациенти с EGFR-експресиращ метастатичен колоректален карцином след скорошен неуспех от цитотоксична терапия, включваща иринотекан, и с функционален статус по Карнофски минимум 60, по-голямата част от които обаче са били с функционален статус по Карнофски > 80, са били подложени на комбинирано лечение.

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

IMCL CP02-9923: Това отворено еднораменно изпитване изследва комбинираната терапия при 138 пациенти.

Данните за ефикасност от тези изпитвания са обобщени в таблицата по-долу:

Изпитване	N	ORR		DCR		PFS (месеци)		OS (месеци)	
		n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	Средно	95%CI	Средно	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	7,2 , 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	

CI = доверителен интервал, DCR = степен на контрол на заболяванията (пациенти с пълен, частичен отговор или стабилно заболяване в продължение на най-малко 6 седмици), ORR = степен на обективен отговор (пациенти с пълен или частичен отговор), OS = време за общата преживяемост без прогресия.



Ефикасността на комбинацията от цетуксимаб и иринотекан е била по-висока в сравнение с тази при монотерапия с цетуксимаб по отношение на степента на обективен отговор (ORR), степента на контрол на заболяванията (DCR) и преживяемостта без прогресия (PFS). В рандомизираното проучване, не са демонстрирани ефекти върху общата преживяемост (коефициент на риска 0.91, $p = 0.48$).

Пациенти с намалена активност на UGT1A1

Уридин дифосфат глюкуронозил трансферазата 1A1 (UGT1A1) участва в метаболитното деактивиране на SN-38, активния метаболит на иринотекан, до неактивен SN-38 глюкуронид (SN-38G). Генът UGT1A1 е силно полиморфен, което води до различен метаболитен капацитет при отделните индивиди. Един специфичен вариант на гена UGT1A1 включва полиморфизъм в промоторния регион, известен като вариант UGT1A1*28. Този вариант и други вродени дефицити в експресията на UGT1A1 (като синдром на Crigler-Najjar и Gilbert) са свързани с намалена активност на този ензим. Данните от метаанализ показват, че лица със синдром на Crigler-Najjar (тип 1 и 2) или тези, които са хомозиготни по алела UGT1A1*28 (синдром на Gilbert), имат повишен риск от хематологична токсичност (Степен 3 и 4) след прилагане на иринотекан в умерени или високи дози ($>150 \text{ mg/m}^2$). Връзка между генотип UGT1A1 и появата диария, индуцирана от иринотекан не е установена.

При пациенти, за които е известно, че са хомозиготни по UGT1A1*28, трябва да се прилага нормалната посочена начална доза на иринотекан. Независимо от това, тези пациенти трябва да бъдат проследявани за хематологична токсичност. Трябва да се обмисли намаляване на началната доза иринотекан при пациенти с хематологична токсичност при предходно лечение. Намаляването на начална доза при тази популация пациенти не е точно установено и всички последващи промени на дозата трябва да се основават на толерантността на пациента към лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Понастоящем не съществуват достатъчно данни, за да се направи заключение за клиничната полза от UGT1A1 генотипизиране.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

В края на инфузията, при препоръчваната доза от 350 mg/m^2 , средната концентрация на иринотекан и SN-38В плазмата е съответно $7,7 \text{ µg/ml}$ и 56 ng/ml , а средните стойности на площта под кривата (AUC) са съответно 34 µg.h/ml и 451 ng.h/ml . За SN-38 обикновено се наблюдава голяма вариабилност във фармакокинетичните параметри.

Разпределение

В изпитване от фаза I при 60 пациенти с режим на дозиране с 30-минутна интравенозна инфузия на 100 до 750 mg/m^2 веднъж на всеки три седмици, обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е: 157 l/m^2 .

In vitro, свързването с плазмените протеини за иринотекан и SN-38, е съответно около 65% и 95%.

Биотрансформация

Проучвания върху обмяната и метаболизма на белязани с ^{14}C лекарства показват, че повече от 50% от интравенозно приложената доза иринотекан се екскретира в непроменен вид, 33% във фекалиите главно през жлъчката и 22% в урината.

Всеки от двата метаболитни пътя отговаря за най-малко 12% от дозата:

- Хидролиза чрез карбоксилестераза до активен метаболит SN-38. SN-38 се екскретира главно чрез глюкурониране и последваща екскреция през жлъчните пътища и бъбреците (по-малко от 0,5% от дозата на иринотекан). Впоследствие глюкуронираният SN-38 вероятно се хидролизира в червата.



- Зависимо от цитохром Р450 3А ензимно окисление, което води до отваряне на външния пиперидинов пръстен с формирането на APC (дериват на аминопентановата киселина) и NPC (първичен амин дериват) (вж. точка 4.5).

В плазмата най-голямо е количеството на непроменения иринотекан, следван от APC, SN-38 глюкуронид и SN-38. Само SN-38 има значителна цитотоксиактивност.

Елиминиране

В изпитване от фаза I при 60 пациенти с режим на дозиране с 30-минутна интравенозна инфузия на 100 до 750 mg/m² веднъж на всеки три седмици, иринотекан показва двуфазен или трифазен профил на елиминиране. Средният плазмен клирънс е 15 l/h/m². Средният плазмен полуживот на първата фаза при трифазен модел е 12 минути, на втората фаза 2,5 часа и на терминалната фаза 14,2 часа. SN-38 показва бифазен профил на елиминиране със среден терминален полуживот на елиминиране от 13,8 часа.

Клирънсът на иринотекан се понижава с около 40% при пациенти с билирубинемия между 1,5 и 3 пъти над горната граница на нормата. При тези пациенти доза на иринотекан от 200 mg/m² води до експозиция на лекарството в плазмата, сравнима с тази, наблюдавана при доза от 350 mg/m² при раково болни с нормални чернодробни параметри.

Линейност/нелинейност

Популационен фармакокинетичен анализ на иринотекан е проведен при 148 пациенти с метастатичен колоректален карцином, лекувани с различни схеми и в различни дози в клинични изпитвания от фаза II. Фармакокинетичните параметри, оценени чрез трикомпартиментен модел, са подобни на тези, наблюдавани в клинични изпитвания от фаза I. Всички проучвания са показали, че експозицията на иринотекан (CPT-11) и SN-38 нараства пропорционално с нарастване на приложената доза CPT-11; тяхната фармакокинетика не зависи от броя на предходните цикли и терапевтичните схеми.

Фармакокинетични/фармакодинамични взаимосвързки

Интензитетът на основните прояви на токсичност, наблюдавани с иринотекан (напр. левкопения и диария) са свързани с експозицията (AUC) на изходното лекарствено вещество и метаболита SN-38. Наблюдавана е значима корелация между хематологичната токсичност (намаление на белите кръвни клетки и неутрофилите в надир) или тежестта на диарията и стойностите на AUC на иринотекан и метаболитът SN-38 при монотерапия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Иринотекан и SN-38 са мутагенни както *in vitro* съгласно теста за хромозомни аберации върху СНО-клетки, така и *in vivo* съгласно микронуклеарния тест при мишки.

Въпреки това, те са показали липса на всякакъв мутагенен потенциал при теста на Ames.

При плъхове, лекувани веднъж седмично в продължение на 13 седмици при максималната доза от 150 mg/m² (което е по-малко от половината от препоръчаната доза при хора), не са наблюдавани свързани с лечението тумори 91 седмици след края му.

Проведени са изследвания на токсичност на единична и многократна доза при мишки, плъхове и кучета. Основните токсични ефекти са наблюдавани в хемопоетичната и лимфната системи. При кучетата е наблюдавана късна диария, свързана с атрофия и фокална некроза на лимфната лигавица. При тях е наблюдавана и алоpecia. Тежестта на тези ефекти е дозозависима и обратима.

Репродуктивна функция

Иринотекан е тератогенен при плъхове и зайци в дози, по-ниски от терапевтичната доза при хора.



При плъхове родените от третираните животни малки, които са имали външни аномалии, са показвали и спад във фертилността. Това не е наблюдавано при морфологично нормалното поколение. При бременни плъхове се наблюдава намаляване на теглото на плацентата, а при потомството - спад в жизнеността на фетуса и повишаване на поведенческите аномалии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (E420)
Млечна киселина
Натриев хидроксид (за коригиране на pH)
Солна киселина (за коригиране на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6 (вижте точка 4.2).

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 3 години

Разтворът на иринотекан е физически и химически стабилен в инфузионен разтвор на (0.9% (w/v) на натриев хлорид или 5% (w/v) разтвор на глюкоза в продължение на 28 дни, съхраняван в контейнери от LDPE или PVC при 5°C или при 25°C, защитен от светлина. При излагане на светлина, физико-химичната стабилност е доказана за период до 3 дни.

От микробиологична гледна точка, разрежденият разтвор трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение до употребата му са отговорност на прилагащия лекарството и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се замразява.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

За 2 ml,

Концентратът за инфузионен разтвор се пълни в кафяв стъклен флакон (тип I) от 5 ml, затворен със сива хлоробутилова гумена запушалка и оранжева отчупваща се алуминиева обкатка.

За 5 ml,

Концентратът за инфузионен разтвор се пълни в кафяв стъклен флакон (тип I) от 5 ml, затворен със сива хлоробутилова гумена запушалка и червена отчупваща се алуминиева обкатка.

За 15 ml,

Концентратът за инфузионен разтвор се пълни в кафяв стъклен флакон (тип I) от 20 ml, затворен със сива хлоробутилова гумена запушалка и оранжева отчупваща се алуминиева обкатка.



За 25 ml,

Концентратът за инфузионен разтвор се пълни в кафяв стъклен флакон (тип I) от 30 ml, затворен със сива хлоробутилова гумена запушалка и оранжева отчупваща се алуминиева обкатка.

За 50 ml,

Концентратът за инфузионен разтвор се пълни в USP - I кафяв стъклен флакон от 50 ml, затворен със сива гумена запушалка от силикон 1 и оранжева отчупваща се алуминиева обкатка.

Видове опаковки:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Както при всички антинеопластични продукти, при приготвяне и работа с Иринотекан Акорд е необходимо повишено внимание. Необходимо е наличието на обособен защитен бокс, както и да се носят предпазни ръкавици и престилка. При липса на защитен бокс, трябва да се използват предпазна маска и очила.

В случай контакт на Иринотекан Акорд с кожата, участъкът трябва незабавно и щателно да се измие с вода и сапун. В случай на контакт с лигавици, участъкът трябва незабавно да се промие с вода.

Подготовка за приложение на интравенозната инфузия

Както при всички инжекционни форми, разтворът на иринотекан трябва да се подготви в асептични условия (вижте точка 6.3).

Ако във флаконите или след разтваряне се наблюдава утайка, продуктът трябва да се изхвърли в съответствие със стандартната процедура за цитотоксични продукти.

Необходимото количество се аспирира асептично от флакона с Иринотекан Акорд концентрат за инфузионен разтвор с калибрирана спринцовка и се инжектира в инфузионен сак или банка, съдържащи 250 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза. Инфузията трябва да се смеси напълно чрез ръчно въртене.

Изхвърляне:

Само за еднократна употреба.

Всички материали, използвани за разреждане и приложение, трябва да се изхвърлят в съответствие с болничните стандартни процедури за цитотоксични продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Рег. № 20160313

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

Дата на първо разрешаване: 24.10.2016 г.

Дата на последно подновяване: 18.01.2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2023 г.

