

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иринотекан Булгермед 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Irinotecan Bulgermed 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Концентратът съдържа 20 mg/ml иринотекан хидрохлорид трихидрат (равно на 17,33 mg/ml иринотекан) (*irinotecan hydrochloride trihydrate*).

Флаконите съдържат 40 mg, 100 mg, 300 mg или 500 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат.

Помощно вещество с известно действие

1 ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 45 mg сорбитол (Е 420), което е еквивалентно на 90 mg в 2 ml; 225 mg в 5 ml; 675 mg в 15 ml; 1125 mg в 25 ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Стерилен, прозрачен, жълтеникав разтвор, свободен от видими частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Иринотекан се използва за лечение на метастазирал колоректален карцином:

- В комбинация с 5-флуороурацил/фолинова киселина при възрастни пациенти в напреднал стадий на заболяването, които не са били подложени на предходна химиотерапия;
- Като монотерапия при възрастни пациенти, неповлияни от предишно лечение с режим, включващ 5-флуороурацил.

В комбинация с цетуксимаб иринотекан се използва при възрастни пациенти с EGFR (рецептор на епидермален растежен фактор)-експресиращ, метастазирал колоректален карцином с KRAS (wild тип), чието метастатично заболяване не е било лекувано или не се е повлияло от предишно лечение с химиотерапия, включващо иринотекан (вж. точка 5.1).

Иринотекан се използва в комбинация с бевацизумаб, 5-флуороурацил и фолинова киселина като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином.

Иринотекан се използва в комбинация с капецитабин със или без бевацизумаб като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином.

Иринотекан Булгермед е показан само при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Иринотекан инфузионен разтвор трябва да бъде въведен в периферна или централна вена.

Дозировка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190052
Разрешение №	15-04-2024
ВГ/МА/МР -	65239
Одобрение №	/



Монотерапия (при пациенти, които са били подложени на лечение):

Препоръчителната доза иринотекан хидрохлорид трихидрат е 350 mg/m² телесна повърхност (BS), прилагана като интравенозна инфузия за период от 30 до 90 минути на интервал от три седмици (вж. също точки 4.4 и 6.6).

Комбинирана терапия (при пациенти, които не са били подложени на предходно лечение):

Безопасността и ефикасността на иринотекан хидрохлорид трихидрат в комбинация с 5-флуороурацил и фолинова киселина са потвърдени при следната терапевтична схема (вж. точка 5.1):

- Иринотекан хидрохлорид трихидрат с 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA) на интервал от 2 седмици

Препоръчителната доза иринотекан хидрохлорид трихидрат е 180 mg/m² телесна повърхност, прилагана веднъж на всеки две седмици като интравенозна инфузия с продължителност от 30 до 90 минути, последвана от инфузия на фолинова киселина и 5-флуороурацил.

За информация относно дозиране и прилагане на съпътстващо лечение с цетуксимаб вижте продуктовата информация за цетуксимаб.

Обикновено се прилага същата доза иринотекан хидрохлорид трихидрат, използвана при последните няколко цикъла на предишния режим на лечение с иринотекан. Иринотекан хидрохлорид трихидрат може да бъде приложен не по-рано от 1 час след края на инфузията на цетуксимаб.

За информация относно дозиране и прилагане на бевацизумаб вижте продуктовата информация на бевацизумаб.

За информация относно дозиране и прилагане на комбинация с капецитабин вижте точка 5.1 и съответните точки от кратката характеристика на лекарствения продукт капецитабин.

Корекции на дозата

Иринотекан трябва да се прилага след необходимото възстановяване от всички нежелани реакции до степен 0 или 1 по скалата на NCI-CTC (Общи критерии за токсичност на Националния онкологичен институт) и когато диарията, свързана с лечението, напълно премине.

В началото на всеки следващ цикъл на лечение дозата иринотекан и 5-флуороурацил, когато е приложимо, трябва да бъде намалена в съответствие с нежеланите лекарствени реакции от най-тежка степен, наблюдавани при предходното приложение. Терапията трябва да бъде отложена с 1 до 2 седмици, за да се даде възможност за възстановяване от нежеланите реакции, свързани с лечението.

Когато се наложи, дозата иринотекан и/или 5-флуороурацил трябва да бъде намалена с 15-20%, ако се появят следните нежелани лекарствени реакции:

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

Препоръките за коригиране на дозата цетуксимаб при комбинирана терапия с иринотекан трябва да бъдат взети под внимание съгласно кратката характеристика на лекарствения продукт за цетуксимаб.



В кратката характеристика на продукта за капецитабин се препоръчва първоначалната доза капецитабин да бъде намалена до 800 mg/m^2 два пъти дневно в случай на комбинирани терапии, включващи капецитабин, при пациенти на възраст над 65 години. Консултирайте се с кратка характеристика на лекарствения продукт капецитабин, за да научите предоставените препоръки за коригиране на дозата в случай на комбинирана терапия.

Продължителност на лечението

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

Специални популации:

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Монотерапия

В случай на пациенти с физическа годност по СЗО ≤ 2 първоначалната доза иринотекан се определя въз основа на нивото на билирубин, при условие че не е 3 пъти над горната граница на нормата. При пациентите с хипербилирубинемия и протромбин, повишени с повече от 50%, клирънсът на иринотекан е намален (вж. точка 5.2), което увеличава риска от хематологична токсичност. Поради това при тези пациенти трябва да се извършват ежеседмични изследвания на пълна кръвна картина.

- При пациенти с ниво на билирубин до 1,5 пъти горната граница на нормата препоръчаната доза иринотекан хидрохлорид трихидрат е 350 mg/m^2 ;
- При пациенти с ниво на билирубин от 1,5 до 3 пъти горната граница на нормата, препоръчаната доза иринотекан хидрохлорид трихидрат е 200 mg/m^2 ;
- Иринотекан не трябва да се прилага при пациенти с ниво на билирубин повече от 3 пъти горната граница на нормата (вж. точки 4.3 и 4.4).

Комбинирана терапия

Не са налични данни за пациенти с нарушена функция на черния дроб.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

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

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани фармакокинетични изпитвания при пациенти в старческа възраст. Въпреки това дозата трябва да бъде внимателно подбрана при тази група пациенти поради по-голямата вероятност от понижени биологични функции. Тази популация изисква по-интензивно наблюдение (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някоя от помощните съставки, посочени в точка 6.1.
- Хронично възпалително заболяване на червата и/или чревна обструкция (вж. точка 4.4).
- Кърмене (вж. точка 4.4 и 4.6):
- Нива на билирубин повече от 3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.4)
- Костно - мозъчна недостатъчност.
- Физическа годност по СЗО > 2 .
- Едновременно приложение на лекарства, съдържащи жълт кантарион (вж. точка 4.5)
- Живи атенюирани ваксини (вж. точка 4.5).



За допълнителни противопоказания за цетуксимаб, бевацизумаб или капецитабин се консултирайте с кратката характеристика на продукта на тези лекарствени продукти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на иринотекан трябва да бъде ограничена до лечебни заведения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се извършва под контрола на квалифициран онколог.

С оглед вида и честотата на нежеланите лекарствени реакции иринотекан трябва да се прилага само след преценка на очакваната полза от него спрямо възможните терапевтични рискове в следните случаи:

- При пациенти с рискови фактори, особено тези с физическа годност по СЗО = 2.
- Строго болнично наблюдение се препоръчва в редките случаи, когато се прецени, че е малко вероятно пациентите да спазват правилно съветите за справяне с нежеланите лекарствени реакции (незабавно и продължително антидиарийно лечение, съчетано с прием на големи количества течности в случай на диария от забавен тип).

Обикновено иринотекан се назначава като монотерапия, прилагана на интервал от 3 седмици. Въпреки това при пациенти, нуждаещи се от по-внимателно наблюдение, или пациенти, изложени на особено висок риск от тежка неутропения, може да се обмисли седмичен режим на лечение (вж. точка 5).

Диария от забавен тип

Пациентите трябва да бъдат запознати с риска от диария от забавен тип, която може да настъпи повече от 24 часа след приложението на иринотекан и по всяко време преди следващия цикъл на лечение. При пациентите на монотерапия с инфузия на иринотекан средното време на поява на първото течно изпражнение е 5 дни. Пациентите, получили диария, трябва незабавно да уведомят своя лекар и да започнат подходящо лечение без забавяне.

Пациенти, изложени на по-голям риск от диария, са тези, които преди това са били подложени на лъчетерапия на корем/таз, пациенти с хиперлевкоцитоза, пациенти с физическа годност по СЗО ≥ 2 и жени. Ако не се лекува правилно, диарията може да бъде животозастрашаваща, особено при пациенти, които страдат и от неутропения.

Веднага след появата на първото течно изпражнение пациентите трябва да започнат да пият големи количества течности, съдържащи електролити. Незабавно трябва да бъде въведена подходяща противодиарийна терапия. Противодиарийната терапия се назначава от лечебното заведение, провеждащо лечението с иринотекан. Предписаните лекарствени продукти трябва да бъдат предоставени на пациентите веднага след изписването им от болницата, за да могат да започнат терапия против диария веднага след появата ѝ. Освен това пациентите, развили диария, трябва незабавно да информират лекуващия лекар или болничното отделение, където се провежда лечението с иринотекан.

Препоръчваната в момента противодиарийна терапия се състои от високи дози лоперамид (4 mg начална доза, последвана от 2 mg на всеки 2 часа). Тази терапия трябва да продължи до 12 часа след последното течно изпражнение и не трябва да се променя. В никакъв случай не трябва да се прилага лоперамид в тази доза без прекъсване за повече от 48 часа поради риска от паралитичен илеус. Терапията с лоперамид трябва да се прилага в продължение на поне 12 часа.



В случай че диарията е свързана с тежка неутропения < 500 клетки/ mm^3 , в допълнение към противодиарийната терапия трябва да се приложи и профилактично лечение с широкоспектърни антибиотици.

Препоръчва се болнично лечение на диария в допълнение към антибиотичното лечение в следните случаи:

- при диария, съчетана с висока температура;
- при тежка диария (налагаща интравенозна рехидратация);
- при диария, персистираща повече от 48 часа след съответното лечение с високи дози лоперамид.

Лоперамид не трябва да се прилага профилактично, дори при пациенти, които са имали диария от забавен тип в предходни цикли на лечение.

Препоръчва се намаление на дозата в следващите цикли на лечение при пациенти с тежка диария (вж. точка 4.2).

Хематология

Клинични изпитвания констатира, че честотата на неутропения степен 3 и 4 по скалата на NCI CTC (Общи критерии за токсичност на Националния онкологичен институт) е значително по-висока при пациенти, които са били подложени на лъчетерапия на таз/корем, отколкото при пациенти, които не са преминали през този тип лечение.

Вероятността да развият неутропения степен 3 или 4 е значително по-голяма и при пациенти с изходно ниво на билирубин от $1,0 \text{ mg/dl}$ или повече, отколкото при пациенти с нива на билирубин под $1,0 \text{ mg/dl}$.

Препоръчва се изследване на диференциална кръвна картина веднъж седмично по време на лечението с иринотекан. Пациентите трябва да бъдат информирани за риска от неутропения и важността на високата температура. Фебрилна неутропения (телесна температура $> 38^\circ\text{C}$ и неутрофили ≤ 1000 клетки/ mm^3) трябва да бъде спешно лекувана в болнична обстановка с широкоспектърни интравенозни антибиотици.

Препоръчва се намаление на дозата в следващите цикли на лечение при пациенти с тежки хематологични нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.2).

Пациентите с тежка диария са изложени на повишен риск от инфекции и хематологична токсичност. Трябва да се изследва пълна кръвна картина при пациентите с тежка диария.

Нарушена чернодробна функция

Преди начало на лечението и преди всеки цикъл на лечение трябва да бъдат извършвани изследвания на чернодробната функция. При пациентите с нива на билирубин между $1,5$ и 3 пъти горната граница на нормата клирънсът на иринотекан е намален (вж. точка 5.2), което увеличава риска от хематологична токсичност. Поради това при тези пациенти трябва да се извършват ежеседмични изследвания на пълна кръвна картина. Иринотекан не трябва да се прилага при пациенти с ниво на билирубин повече от 3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.3).

Гадене и повръщане

Профилактично лечение с антиеметик се препоръчва преди всеки курс на лечение с иринотекан. Често се съобщава за гадене и повръщане. Пациенти с повръщане и диария от забавен тип трябва да бъдат приети в болница за лечение възможно най-скоро.



Остър холинергичен синдром

Ако се появи остър холинергичен синдром (дефиниран като ранна диария и други признаци и симптоми като изпотяване, коремни спазми, миоза и повишено слюноотделяне), трябва да се приложи атропин сулфат (0,25 mg подкожно), освен ако няма клинични противопоказания (вж. точка 4.8).

Тези симптоми, наблюдавани по време на или скоро след инфузия на иринотекан, са явно свързани с антихолинестеразната активност на изходното вещество иринотекан и е вероятно да се появяват по-често при по-високи дози иринотекан.

Необходимо е повишено внимание при пациенти с астма. При пациенти с анамнеза за тежък остър холинергичен синдром се препоръчва профилактично приложение на атропин сулфат преди прилагане на иринотекан.

Респираторни нарушения

При лечение с иринотекан понякога се появява интерстициална белодробна болест под формата на белодробни инфилтрати. Интерстициалната белодробна болест може да бъде фатална. Сред рисковите фактори, които могат да бъдат свързани с развитието на интерстициална белодробна болест, са използването на пневмотоксични лекарствени продукти, лъчелечение (радиотерапия) и колонии-стимулиращи фактори. Пациентите с рискови фактори трябва да бъдат внимателно наблюдавани преди и по време на лечение с иринотекан.

Екстравазация

Въпреки че не е известно иринотекан да води до некроза на тъканите, се препоръчва повишено внимание, за да се избегне екстравазация. Мястото на инфузията също трябва да бъде наблюдавано за признаци на възпаление. Ако възникне екстравазация, се препоръчва промиване на мястото и прилагане на лед.

Пациенти в старческа възраст

Регулиране на дозата трябва да се извършва с повишено внимание при възрастни пациенти поради по-голямата честота на понижени биологични функции, особено на чернодробната функция (вж. точка 4.2)

Хронично възпалително заболяване на червата и/или чревна обструкция

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

Бъбречна функция

Наблюдавани са повишени нива на серумен креатинин или урея в кръвта. Съобщени са случаи на остра бъбречна недостатъчност. Тези събития като цяло се отдават на усложнения, свързани с инфекции или дехидратация във връзка с гадене, повръщане или диария. Съобщени са и изолирани случаи на увредена бъбречна функция вследствие на синдром туморен лизис.

Лъчелечение (радиотерапия)

Пациентите, които вече са били подложени на лъчелечение на таз/корем, са изложени на повишен риск от миелосупресия след приложение на иринотекан. Лекарите трябва да бъдат внимателни при лечение на пациенти, които вече са били подложени на продължително лъчение (напр. лъчелечение на > 25 % от костния мозък и в рамките на 6 седмици преди началото на лечението с иринотекан). В тази популация може да е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Нарушения на сърдечната дейност

Миокардни исхемични събития са били съобщени при лечение с иринотекан, особено при пациенти със сърдечни заболявания, други известни рискови фактори за сърдечни заболявания или които са били подложени на цитотоксична химиотерапия (вж. точка 4.8).



Следователно пациентите с известни рискови фактори трябва да бъдат внимателно наблюдавани и трябва да се вземат мерки за свеждане до минимум на всички рискови фактори, на които може да се повлияе (напр. тютюнопушене, хипертония и хиперлипидемия).

Съдови нарушения

В редки случаи иринотекан се свързва с тромбоемболични събития (белодробна емболия, венозна тромбоза и артериална тромбоемболия) при пациенти с множество рискови фактори в допълнение към основната неоплазия.

Други

Тъй като този лекарствен продукт съдържа сорбитол, той не е подходящ за пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

Отделни случаи на бъбречна недостатъчност, хипотония или циркулаторна недостатъчност са наблюдавани при пациенти, страдащи от дехидратация, свързана с диария и/или повръщане, или сепсис.

Жените с детероден потенциал и мъжете по време на лечението трябва да използват контрацептивни средства и поне 3 месеца след приключването му.

Едновременната употреба на иринотекан с мощни инхибитори (напр. кетоконазол) или индуктори на CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, жълт кантарион) може да промени метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказна едновременна употреба (вж. точка 4.3)

- Ваксини срещу жълта треска: риск от генерализирани реакции към ваксини;
- Жълт кантарион: При малко по мащаб фармакокинетично проучване ($n = 5$), при което 350 mg/m^2 иринотекан е приложен съвместно с 900 mg жълт кантарион (чашковидна звъника), е наблюдавано намаляване с 42% на концентрацията на активния метаболит на иринотекан (SN-38) в плазмата.

Жълтият кантарион намалява плазмените нива на SN-38, поради което не трябва да се използва съвместно с иринотекан (вж. точка 4.3).

- Атенюирани живи ваксини: Риск от системно, вероятно фатално, заболяване (например инфекции). Рискът е повишен при пациенти, които вече са имуносупресирани поради тяхното заболяване.

Непрепоръчителна едновременна употреба (вж. точка 4.4)

Необходимо е повишено внимание при пациентите, използващи лекарствени продукти, за които е известно, че инхибират цитохром P450 3A4-зависимия метаболизъм на лекарствените продукти (напр. кетоконазол) или индуцират метаболизма (напр. рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал или фенитоин). Едновременната употреба на иринотекан с инхибитор или индуктор на този метаболитен път може да промени метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Различни проучвания показват, че едновременното приложение на CYP3A-индуциращи антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фенobarбитал или фенитоин) води до намалена експозиция на иринотекан, SN-38 и SN-38 глюкуронид и намалява фармакодинамичния ефект. Ефектът на антиконвулсантите се състои в намаление с 50% или повече на AUC на SN-38 и SN-38 глюкуронид. Освен индукция на цитохром P450 3A ензимите ускореното глюкурониране и увеличената жлъчна екскреция вероятно допринасят и за намалената експозиция на иринотекан и метаболитите му.



Фенитоин: Риск от обостряне на конвулсиите в резултат на редуциране на абсорбцията на фенитоин в храносмилателния тракт от цитотоксични лекарствени продукти или риск от повишена токсичност поради ускоряване на чернодробния метаболизъм от фенитоин.

Едно проучване показва, че съвместното прилагане с кетоконазол води до намаляване на AUC на APC с 87% и увеличаване на AUC на SN-38 със 109% в сравнение с прилагане на иринотекан без едновременно прилагане на кетоконазол.

Атазанавир сулфат: Едновременното приложение на атазанавир сулфат, инхибитор на CYP3A4 или UGT1A1, може да доведе до повишена системна експозиция на SN-38, активния метаболит на иринотекан. Лекуващите лекари трябва да имат това предвид при прилагане на тези лекарствени продукти.

Взаимодействие между иринотекан и миотонолитици не може да бъде изключено. Тъй като иринотекан има антихолинестеразна активност, лекарствените продукти с антихолинестеразна активност могат да удължат невромускулното блокиращо действие на суксаметоний и да антагонизират невромускулното блокиращо действие на недеполяризиращите лекарствени продукти.

Чести взаимодействия на всички цитотоксични вещества

Често се използват антикоагуланти поради по-висок риск от тромботични събития в туморни условия. Ако антагонистите на витамин К са посочени като антикоагуланти, е необходимо по-често наблюдение на INR (Международно нормализирано съотношение). Това се дължи на тесния терапевтичен индекс на антагонистите на витамин К, високата интра-индивидуална вариабилност на кръвна тромбогенност и възможното взаимодействие между пероралните антикоагуланти и химиотерапевтичните вещества, използвани за борба с рака.

Едновременно приложение, което трябва да се вземе под внимание

Циклоспорин, такролимус: Прекомерна имunosупресия с риск от лимфопролиферация.

Цетуксимаб: Няма индикация, че профилът на безопасност на иринотекан се влияе от цетуксимаб или обратно.

Бевацизумаб: Според резултатите от проведено изпитване на лекарствените взаимодействия бевацизумаб няма съществен ефект върху фармакокинетиката на иринотекан и неговия активен метаболит SN-38. Все пак това не изключва повишение на токсичността поради фармакологичните им свойства.

5-флуороурацил/фолинова киселина: Едновременното приложение с 5-флуороурацил/фолинова киселина при комбинирана терапия не променя фармакокинетиката на иринотекан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени в детеродна възраст/контрацепция при мъже и жени

Жените в детеродна възраст и мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 1 до 3 месеца след това.

Бременност

Няма информация за употребата на иринотекан при бременни жени. Установено е, че иринотекан е ембриотоксичен и тератогенен при животни. Следователно въз основа на резултатите от проучванията върху животни и механизма на действие на иринотекан това



вещество не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Кърмене

¹⁴C-иринотекан е открит в млякото на кърмещи плъхове. Не е известно дали иринотекан се екскретира в човешката кърма. Впоследствие кърмачетата могат да изпитат нежелани лекарствени реакции. Ето защо кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечение с иринотекан (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Няма информация за ефекта на иринотекан върху фертилитета при хората. При животни е доказано, че иринотекан влияе върху фертилитета на потомството (вж. точка 5.3.).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността от замайване или нарушено зрение, които могат да възникнат в рамките на 24 часа след приложение на иринотекан, и инструктирани да не шофират и да не използват машини, ако изпитат тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични изпитвания

Много от наличната информация относно нежеланите лекарствени реакции идва от проучвания при метастазирал колоректален карцином: нивата на честота на наблюдаваните нежелани реакции са посочени по-долу. Приема се, че нежеланите лекарствени реакции при други показания са подобни на тези при колоректален карцином.

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

Неутропения е дозолимитираща токсична реакция. Наблюдаваната неутропения е обратима и не-кумулятивна; средната продължителност до надир (най-ниската точка) е 8 дни, независимо от това дали лекарственият продукт е използван като монотерапия, или в комбинирана терапия.

Много често се наблюдава тежък преходен остър холинергичен синдром.

Основните симптоми са дефинирани като ранна диария и различни други симптоми като коремни болки, изпотяване, миоза и повишено слюноотделяне, настъпили по време на инфузията с иринотекан или през първите 24 часа след това. Симптомите изчезват след приложение на атропин (вж. точка 4.4).

Монотерапия

Следните нежелани лекарствени реакции, възможно или вероятно свързани с приложението на иринотекан хидрохлорид трихидрат, се съобщават при 765 пациенти, лекувани с препоръчителната доза от 350 mg като монотерапия. Нежеланите лекарствени реакции са посочени в низходящ ред по отношение на степента на реакцията в рамките на всяка честотна категория. Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\,000$).



Нежелани лекарствени реакции, съобщени при лечение с иринотекан хидрохлорид трихидрат монотерапия (350 mg/m ² на всеки 3 седмици)		
Системо-органен клас по MedDRA	Честота по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения
	Много чести	Анемия
	Чести	Тромбоцитопения
	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
	Много чести	Повръщане
	Много чести	Гадене
	Много чести	Коремни болки
	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
	Много чести	Пирексия
	Много чести	Астения
Изследвания	Чести	Повишени стойности на серумен креатинин
	Чести	Повишени нива на трансаминазите (AST и ALT)
	Чести	Повишени нива на билирубин
	Чести	Повишени стойности на серумната алкална фосфатаза

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции (монотерапия)

Тежка диария е наблюдавана при 20 % от пациентите, които са следвали препоръките за овладяване на диария. Тежка диария е настъпила в 14% от оценяваните цикли. Медианата на времето на настъпване на първото течно изпразнение е 5 дни след инфузията с иринотекан. **Гадене и повръщане** в тежка степен са наблюдавани в около 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 (неутрофили < 500 клетки/mm³) при 22,6 %. В оценяваните цикли 18% от пациентите са имали брой на неутрофилите по-малък от 1000 клетки/mm³, 7,6 % от които с брой на неутрофилите по-малък от 500 клетки/mm³. До 22-рия ден обикновено е постигано пълно възстановяване.

Фебрилна неутропения е наблюдавана при 6,2 % от пациентите и 1,7 % от циклите.

Инфекции са настъпили при 10,3 % от пациентите (2,5 % от циклите). При около 5,3 % от пациентите (1,1 % от циклите) те са свързани с тежка неутропения и са довели до смърт в 2 случая.

Анемия е съобщена при около 58,7 % от пациентите (8 % със стойности на хемоглобин < 80 g/l и 0,9 % със стойности на хемоглобин < 6,5 g/100 ml).

Тромбоцитопения (< 100 000 клетки/mm³) е наблюдавана при 7,4 % от пациентите и 1,8 % от циклите. 0,9 % от пациентите в 0,2 % от циклите са имали брой на тромбоцитите < 50 000 клетки/mm³. Почти всички пациенти са се възстановили напълно до 22-рия ден.

Остър холинергичен синдром

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



Астения в тежка степен е наблюдавана при по-малко от 10 % от пациентите, лекувани с монотерапия. Не е установена ясна причинно-следствена връзка с иринотекан.

Пирексия или придружаваща тежка неутропения са настъпили при 12 % от пациентите, лекувани с монотерапия.

Лабораторни изследвания

Преходни и леки до умерени повишения в серумните нива на трансаминазите, алкалната фосфатаза или билирубина се наблюдават в 9,2%, 8,1% и 1,8% от пациентите, лекувани с монотерапия без прогресивни чернодробни метастази.

Преходни и леки до умерени повишения в нивата на серумния креатинин се наблюдават при 7,3 % от пациентите.

Комбинирана терапия

Нежеланите лекарствени реакции, посочени в тази точка, се отнасят за иринотекан.

Няма доказателства, че профилът на безопасност на иринотекан се влияе от цетуксимаб или обратно. Допълнителните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при комбинация с цетуксимаб, съответстват на очакваните нежелани реакции за цетуксимаб (като 88% обриви по кожата, подобни на акне). За повече информация относно нежеланите лекарствени реакции при комбинация на иринотекан с цетуксимаб се консултирайте с кратката характеристика на лекарствения продукт за цетуксимаб.

Пациентите, лекувани с капецитабин в комбинация с иринотекан, са получили следните нежелани лекарствени реакции в допълнение или по-често от тези, съобщавани при пациентите, лекувани с капецитабин като монотерапия:

Много чести, нежелани лекарствени реакции от всички степени: тромбоза/емболия.

Чести, нежелани лекарствени реакции от всички степени: реакция на свръхчувствителност, миокардна исхемия/инфаркт.

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

За подробна информация относно нежеланите лекарствени реакции при капецитабин се консултирайте с кратката характеристика на лекарствения продукт за капецитабин.

Пациентите, лекувани с капецитабин в комбинация с иринотекан и бевацизумаб, са получили следните нежелани лекарствени реакции от степен 3 и 4 в допълнение или по-често от тези, съобщавани при пациентите, лекувани с капецитабин като монотерапия:

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

За подробна информация относно нежеланите лекарствени реакции при капецитабин и бевацизумаб се консултирайте с кратката характеристика на продукта съответно за капецитабин и бевацизумаб.

Хипертония от степен 3 се съобщава като основния значителен риск, свързан с прилагане на бевацизумаб в допълнение към болус доза иринотекан/5-флуороурацил/фолинова киселина. Съобщава се за леко повишение на нежеланите лекарствени реакции от степен 3 и 4, свързани с химиотерапията, под формата на диария и левкопения сред пациентите на този режим на лечение в сравнение с пациентите, приемащи само болус доза иринотекан/5-флуороурацил/фолинова киселина. За повече информация относно нежеланите лекарствени реакции при комбинация с бевацизумаб се консултирайте с кратката характеристика на лекарствения продукт за бевацизумаб.

Иринотекан е проучван в комбинация с 5-флуороурацил и фолинова киселина в случай на метастазирал колоректален карцином.



Данните за безопасност относно нежеланите лекарствени реакции, получени от клинични изпитвания, показват много чести възможно или вероятно свързани NCI (Общи критерии за токсичност) нежелани лекарствени реакции от степен 3 или 4 под формата на нарушения на кръвоносната и лимфната система, гастроинтестинални нарушения и нарушения на кожата и подкожната тъкан.

Следните нежелани лекарствени реакции, възможно или вероятно дължащи се на приложението на иринотекан, се съобщават при 145 пациенти, лекувани с иринотекан в комбинация с 5-флуороурацил/фолинова киселина в препоръчителната доза от 180 mg/m² телесна повърхност на всеки 2 седмици.

Нежелани лекарствени реакции, съобщени при лечение с иринотекан хидрохлорид 3 H₂O комбинирана терапия (180 mg/m² на всеки 2 седмици)		
Системо-органен клас по MedDRA	Честота по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Тромбоцитопения
	Много чести	Неутропения
	Много чести	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
	Много чести	Повръщане
	Много чести	Гадене
	Чести	Коремни болки
	Чести	Запек
Заболявания на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Алоpecia (обратима)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Възпаление на лигавиците
	Много чести	Астения
	Чести	Пирексия
Изследвания	Много чести	Повишени нива на трансаминазите (AST и ALT)
	Много чести	Повишени нива на билирубин
	Много чести	Повишени стойности на серумната алкална фосфатаза

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции (комбинирана терапия)

Тежка диария е наблюдавана при 13,1 % от пациентите, които са следвали препоръките за овладяване на диария. Тежка диария е настъпила в 3,9 % от оценяваните цикли.

Сред пациентите е наблюдавана по-ниска честота на тежка степен на **гадене** (2,1%) и **повръщане** (2,8%).

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

Неутропения е наблюдавана при 82,5 % от пациентите и е била тежка (неутрофили < 500 клетки/mm³) при 9,8 %. В оценяваните цикли 67,3 % от пациентите са имали брой на неутрофили по-малък от 1000 клетки/mm³, 2,7 % от които с брой на неутрофили по-малък от 500 клетки/mm³. Пълно възстановяване обикновено е постигано в рамките на 7 до 8 дни.

Фебрилна неутропения е наблюдавана при 3,4 % от пациентите и 0,9 % от циклите.



Инфекции са настъпили при 2 % от пациентите (0,5 % от циклите). При около 2,1 % от пациентите (0,5 % от циклите) те са свързани с тежка неутропения и са довели до смърт в един случай.

Анемия е съобщена при около 97,2 % от пациентите (2,1 % със стойности на хемоглобин < 80 g/l).

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

Остър холинергичен синдром

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

Астения в тежка степен е наблюдавана при 6,2 % от пациентите, лекувани с комбинирана терапия. Не е установена ясна причинно-следствена връзка с иринотекан.

Висока температура при отсъствие на инфекции или съпътстваща тежка неутропения е настъпила при 6,2 % от пациентите, лекувани с комбинирана терапия.

Лабораторни изследвания

Преходни повишения (степен 1 и 2) на серумните нива на трансаминаза, алкална фосфатаза или билирубин са наблюдавани при 15%, 11%, 11% и 10% от пациентите при отсъствие на прогресивни чернодробни метастази. Преходни повишения от 3-та степен са наблюдавани при 0 %, 0 %, 0 % и 1 % от пациентите. Не са наблюдавани повишения от 4-та степен.

Много рядко се съобщава за повишения на амилаза и/или липаза.

Докладвани са редки случаи на хипокалиемия и хипонатриемия, обикновено свързани с диария и повръщане.

Други нежелани лекарствени реакции, съобщавани при клинични изпитвания със седмичен режим на лечение с иринотекан

Следните събития, свързани с изпитваното лекарство, са съобщавани в клинични изпитвания с иринотекан: болка, сепсис, ректално кървене, гастроинтестинална инфестация на Монилия, хипомагнезиемия, кожен обрив, кожни симптоми, абнормна походка, объркване, главоболие, припадък, горещи вълни, брадикардия, инфекция на пикочните пътища, повишен GGTP, екстравазация, синдром на туморен лизис, сърдечно-съдови заболявания (ангина пекторис, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, исхемия на миокарда, периферно съдови нарушения, съдови нарушения), тромбоемболични събития (артериална тромбоза, церебрален инфаркт, цереброваскуларен инцидент, дълбок тромбофлебит, емболия на долните крайници, белодробна емболия, тромбофлебит, тромбоза и внезапна смърт) (вж. точка 4.4).

Опит след разрешението за употреба

Честота на опита след разрешението за употреба не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Псевдомембранозен колит, един от случаите е доказан микробиологично (<i>Clostridium difficile</i>)
	Фунгиални инфекции
	Вирусни инфекции
	Сепсис
Нарушения на кръвоносната и лимфната система	Периферна тромбоцитопения с антиромбоцитни антитела
Нарушения на метаболизма и храненето	Дехидратация (дължаща се на диария и повръщане)
	Хиповолемия



Нарушения на имунната система	Реакция на свръхчувствителност
	Анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	Нарушения на говора, обикновено с преходен характер. В някои случаи събитието е свързано с холинергичния синдром, наблюдаван по време и скоро след инфузията с иринотекан
	Парестезия
	Неволеви мускулни контракции
Сърдечни нарушения	Хипертония (по време на и след инфузията)
	Сърдечно-съдова недостатъчност*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Интерстициална белодробна болест, проявяваща се като белодробни инфилтрати, понякога настъпва при пациенти, приемащи лечение с иринотекан; съобщава се за ранни реакции като диспнея (вж. точка 4.4)
	Диспнея (вж. точка 4.4)
	Хълцане
Гастроинтестинални нарушения	Чревна непроходимост
	Илеус: съобщавани са случаи на илеус без предхождащ колит
	Мегаколон
	Гастроинтестинален кръвоизлив
	Колит; в някои случаи усложнен от язва, кръвоизлив, илеус или инфекция
	Тифлит
	Исхемичен колит
	Улцерозен колит
	Симптоматично или асимптоматично повишаване на панкреатични ензими
	Чревна перфорация
Хепатобилиарни нарушения	Чернодробна стеатоза
Заболявания на кожата и подкожната тъкан	Кожни реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инфузията
Изследвания	Повишени стойности на серумните нива на амилаза
	Повишени нива на липаза
	Хипокалиемия
	Хипонатриемия, обикновено свързана с диария и повръщане
	Много рядко се съобщава за повишени серумни нива на трансаминазите (например AST и ALT) при отсъствие на прогресиращи чернодробни метастази
Нарушения на мускуло-скелетната и съединителната тъкан	Мускулни контракции или мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Увредена бъбречна функция и остра бъбречна недостатъчност обикновено при пациенти с инфекция и/или намален обем вследствие на гастроинтестинална токсичност*
	Бъбречна недостатъчност*
Съдови нарушения	Хипотония*



* Отделни случаи на бъбречна недостатъчност, хипотония или сърдечно-съдова недостатъчност са наблюдавани при пациенти, преживели епизоди на 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 националната система за съобщаване, в Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +3528903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има съобщения за предозиране, което би могло да бъде животозастрашаващо, при дози до около два пъти препоръчителната терапевтична доза. Най-значителните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в този контекст, са тежка неутропения и диария. Не е известен антидот на иринотекан. Трябва да се започне максимално поддържащо лечение, за да се предотврати дехидратацията, причинена от диария, или за лечение на инфекциозни усложнения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитостатични топоизомераза I инхибитори
АТС код: L01CE02

Неклинични данни

Иринотекан е полусинтетичен дериват на кампотecin. Той е антинеопластичен агент, действащ като специфичен инхибитор на ДНК топоизомераза I. В повечето тъкани иринотекан се метаболизира от карбоксилестераза до SN-38, за който е установено, че е по-активен от иринотекан при пречистена топоизомераза I и по-цитотоксичен от иринотекан срещу няколко миши и човешки туморни клетъчни линии. Инхибирането на ДНК топоизомераза I от иринотекан или SN-38 индуцира лезии на едната ДНК верига, която блокира репликационната вилка на ДНК и е отговорна за цитотоксичността. Установено е, че цитотоксичният ефект е време-зависим и специфичен за S-фазата.

In vitro тестовете нямат значим ефект върху иринотекан или SN-38 на Р-гликопротеиновата^{MDR} (множествена лекарствена резистентност). Установено е, че иринотекан и SN-38 имат цитотоксичен ефект върху устойчиви на доксорубин и винбластин клетъчни линии. В допълнение, иринотекан има широкоспектрна антитуморна активност *in vivo* срещу миши туморни модели (PO3 дуктален аденокарцином на панкреаса, MA16/C аденокарцином на млечна жлеза, C38 и C51 аденокарцином на дебело черво) и срещу човешки ксеноприсадки (Co-4 аденокарцином на колон, MX-1 аденокарцином на млечна жлеза, ST-15 и SC-16 стомашни аденокарциноми). Иринотекан е активен и срещу тумори, които съдържат Р-гликопротеиновата^{MDR} (множествена лекарствена резистентност) (резистентна на винкристин и доксорубин Р388 левкемия). Най-важният фармакологичен ефект на иринотекан освен антитуморната му активност е инхибиране на ацетилхолинестеразата.



Клинични данни

Комбинирана терапия като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином

При комбинирана терапия с фолинова киселина и 5-флуороурацил

Проучване от фаза III бе проведено при 385 пациенти с метастазирал колоректален рак, които не са получили предходно лечение. Пациентите са лекувани на всеки 2 седмици или всяка седмица (вижте „Дозировка, начин и продължителност на приложение“). В ден 1 от двуседмичния режим на лечение иринотекан хидрохлорид трихидрат е приложен в доза 180 mg/m² телесна повърхност. Това е последвано от инфузия на фолинова киселина (200 mg/m² телесна повърхност като интравенозна инфузия с продължителност 2 часа) и 5-флуороурацил (400 mg/m² телесна повърхност като интравенозен болус, последван от 600 mg/m² телесна повърхност като интравенозна инфузия с продължителност 22 часа). В ден 2 са приложени фолинова киселина и 5-флуороурацил в същите дози. При седмичния режим е приложен 80 mg/m² телесна повърхност иринотекан хидрохлорид трихидрат, последван от инфузия на фолинова киселина (500 mg/m² телесна повърхност като интравенозна инфузия с продължителност 2 часа) и след това 5-флуороурацил (2300 mg/m² телесна повърхност като интравенозна инфузия с продължителност 24 часа) в продължение на 6 седмици. Ефикасността на иринотекан е оценена при 198 пациенти, лекувани в изпитването върху комбинирана терапия при двата режима на дозиране, описани по-горе:

	Комбинирана схема (n = 198)		Седмично (n = 50)		На всеки 2 седмици (n = 148)	
	Иринотекан + 5-FU/FA	5-FU/FA	Иринотекан + 5-FU/FA	5-FU/FA	Иринотекан + 5-FU/FA	5- FU/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 туморна прогресия (в месеци)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Стойност на p	p < 0,001		H3		p = 0,001	
Средна продължителност на отговора (в месеци)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Стойност на p	H3		p = 0,043		H3	
Средна продължителност на отговора и стабилизация (в месеци)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Стойност на p	p < 0,001		H3		p = 0,003	
Средно време до неуспех в лечението (в месеци)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Стойност на p	p = 0,0014		H3			
Средна обща преживяемост (в месеци)	16,8	14,0	19,2	14,1		



Стойност на p	p = 0,028	НЗ	p = 0,041
---------------	-----------	----	-----------

*5-FU: 5-Флуороурацил, FA: фолинова киселина; НЗ: не е значимо; * съгласно анализ на популацията преди протокол*

При седмичния режим на дозиране 44,4% от пациентите в групата, приемаща комбинирана терапия с иринотекан, са изпитали тежка диария, в сравнение с 25,6% при терапевтичната група, приемаща 5-флуороурацил/фолинова киселина. Тежка неутропения (неутрофили < 500 клетки/ mm^3), се появява при 5,8% от пациентите в групата, получаваща комбинирана терапия с иринотекан, и при 2,4% от пациентите в терапевтичната група, приемаща 5-флуороурацил/фолинова киселина.

Освен това средното време до окончателното влошаване на общото състояние е значително по-дълго при комбинираната група с иринотекан, отколкото при групата с 5-флуороурацил/фолинова киселина ($p = 0,046$).

В това проучване от фаза III качеството на живот е оценено с помощта на въпросник EORTC QLQ-C30. Времето до окончателно влошаване винаги е настъпвало по-късно в групите с иринотекан. Тенденцията по отношение на Общ здравен статус/Скала за качеството на живот (QL) е малко по-благоприятна в комбинираната група с иринотекан. Въпреки че не е значителна, тази тенденция показва, че ефикасността на комбинираната терапия с иринотекан може да бъде постигната без въздействие върху качеството на живот.

При комбинирана терапия с бевацизумаб

Рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване от фаза III за оценяване на бевацизумаб в комбинация с иринотекан + 5-FU/FA като лечение от първа линия при метастазирал колоректален карцином (проучване AVF2107g). Добавянето на бевацизумаб към комбинацията от иринотекан и 5-FU/FA е довело до статистически значимо увеличаване на общата преживяемост. Клиничната полза, оценена въз основа на общата преживяемост, е наблюдавана при всички предварително определени подгрупи пациенти. Тези подгрупи са формирани въз основа на различни критерии, включително възраст, пол, общо състояние, място на първичния тумор, брой на засегнатите органи и продължителност на метастатичното заболяване. Вижте кратката характеристика на лекарствения продукт бевацизумаб за повече информация. В таблицата по-долу са показани данните за ефикасността, получени от проучване AVF2107g.



	AVF2107g	
	Рамо 1 Иринотекан + 5-FU/FA и плацебо	Рамо 2 Иринотекан + 5-FU/FA и бевацизумаб ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Средно време (в месеци)	15,6	20,3
95% ДИ	14,29 до 16,99	18,46 до 24,18
Коефициент на риска ^b		0,660
Стойност на p		0,00004
Преживяемост без прогресиране		
Средно време (в месеци)	6,2	10,6
Коефициент на риска ^b		0,54
Стойност на p		< 0,0001
Обективна степен на отговор		
Степен (%)	34,8	44,8
95% ДИ	30,2 до 39,6	39,9 до 49,8
Стойност на p		0,0036
Продължителност на отговора		
Средно време (в месеци)	7,1	10,4
25 – 75 перцентил (месеци)	4,7 до 11,8	6,7 до 15,0

^a 5 mg/kg на всеки 2 седмици;

^b отнесено към контролното рамо

При комбинирана терапия с цетуксимаб

EMR 62202-013: Това рандомизирано изпитване при пациенти с метастазирал колоректален карцином, които не са получавали предходно лечение на метастатично заболяване, сравнява комбинацията на цетуксимаб и иринотекан плюс инфузия на 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA) (599 пациенти) със същата химиотерапия, приложена самостоятелно (599 пациенти). В рамките на групата пациенти, подлежащи на оценка на KRAS статус, съотношението на пациенти с KRAS (wild тип) тумори е 64 %.

Данните за ефикасност, събрани в това проучване, са обобщени в таблицата по-долу.

	Обща популация		Популация KRAS (wild тип)	
	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI (n = 599)	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (n = 172)	FOLFIRI (n = 172)
ORR % (95% ДИ Стойност на p	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
PFS Коефициент на риска (95% ДИ) Стойност на p	0,85 (0,726; 0,998) 0,0479		0,68 (0,501; 0,934) 0,0167	

ДИ: доверителен интервал; FOLFIRI: Иринотекан плюс интравенозно 5-FU/FA; ORR: обективна степен на отговор (пациенти с пълен или частичен отговор), PFS: преживяемост без прогресия



При комбинирана терапия с капецитабин

Данните от рандомизирано, контролирано проучване от фаза III (CAIRO) подкрепят употребата на капецитабин в начална доза от 1000 mg/m^2 в продължение на 2 седмици в комбинация с иринотекан на всеки 3 седмици като лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином. 820 пациенти са рандомизирани, за да получават последователно лечение ($n = 410$) или комбинирано лечение ($n = 410$). Последователното лечение се състои 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 с капецитабин (1000 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 14 дни) в комбинация с оксалиплатин (130 mg/m^2 в ден 1). Комбинираното лечение се състои от лечение от първа линия с капецитабин (1000 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 14 дни) в комбинация 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) в комбинация с оксалиплатин (130 mg/m^2 в ден 1). Всички цикли на лечение са прилагани на интервал от 3 седмици. При лечението от първа линия на лечение средната преживяемост без прогресиране в подлежаща на лечение популация е 5,8 месеца (95% ДИ: 5,1 до 6,2 месеца) при пациенти, получаващи капецитабин като монотерапия и 7,8 месеца (95% ДИ: 7,0 до 8,3 месеца) при пациенти, получаващи XELIRI ($p = 0,0002$).

Данните от междинния анализ на многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване от фаза II (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин в начална доза от 800 mg/m^2 в продължение на 2 седмици на всеки 3 седмици в комбинация с иринотекан и бевацизумаб като лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином. 115 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин в комбинация с иринотекан (XELIRI) и бевацизумаб: капецитабин (800 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвано от 7-дневно прекъсване на лечението), иринотекан (200 mg/m^2 под формата на 30-минутна инфузия в ден 1 на всеки 3 седмици) и бевацизумаб ($7,5 \text{ mg/kg}$ като инфузия с продължителност от 30 до 90 минути в ден 1 на всеки 3 седмици). Общо 118 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин в комбинация с оксалиплатин и бевацизумаб: капецитабин (1000 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвано от 7-дневно прекъсване на лечението), оксалиплатин (130 mg/m^2 под формата на 2-часова инфузия в ден 1 на всеки 3 седмици) и бевацизумаб ($7,5 \text{ mg/kg}$ като инфузия с продължителност от 30 до 90 минути в ден 1 на всеки 3 седмици). Преживяемостта без прогресиране след 6 месеца в подлежаща на лечение популация е 80% за XELIRI плюс бевацизумаб, в сравнение със 74% при XELOX плюс бевацизумаб. Общият клиничен отговор (пълнен отговор плюс частичен отговор) е 45 % за XELOX плюс бевацизумаб спрямо 47 % за XELIRI плюс бевацизумаб.

При монотерапия като втора линия на лечение на пациенти с метастазирал колоректален карцином

Клинични изпитвания от фаза II/III са проведени при 980 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които са получили лечение на интервал от 3 седмици и не са се повлияли от предходно лечение с 5-FU. Ефикасността на иринотекан е оценена при 765 пациенти с документирано прогресиращо заболяване в началото на изпитването на 5-FU.



	Фаза III					
	Иринотекан в сравнение с поддържащо лечение			Иринотекан + 5-FU		
	Иринотекан	Поддържащо лечение	Стойност на р	Иринотекан	5-FU	Стойност на р
Брой пациенти	(n = 183)	(n = 90)		(n = 127)	(n = 129)	
Степен на преживяемост без прогресиране на 6-ия месец (%)	НП	НП		33,5*	26,7	0,03
Степен на преживяемост на 12-ия месец (%)	36,2*	13,8	0,0001	44,8*	32,4	0,0351
Средна преживяемост (в месеци)	9,2*	6,5	0,0001	10,8*	8,5	0,0351

НП: не е приложимо; *: статистически значима разлика

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

Освен това несравнителни проучвания от фаза II са проведени при 304 пациенти, лекувани с приложение веднъж седмично при доза от 125 mg/m² телесна повърхност като интравенозна инфузия с продължителност 90 минути. Лечението е извършено в продължение на 4 последователни седмици, последвани от 2 седмици прекъсване на лечението. При тези проучвания средното време до прогресиране на заболяването е 17 седмици, а средната преживяемост е 10 месеца. Подобен профил на безопасност е наблюдаван при лечение на 193 пациенти с начална доза от 125 mg/m² телесна повърхност при седмичен режим на приложение, в сравнение с режим на дозиране веднъж на 3 седмици. Средното време до поява на първите течни изпражнения е 11 дни.

При комбинирана терапия с цетуксимаб след неуспех на цитостатична терапия, включваща иринотекан

Ефикасността на комбинацията от цетуксимаб и иринотекан е изследвана в две клинични изпитвания. Общо 356 пациенти с EGFR-експресиращ метастазирал колоректален карцином и функционален статус по Карнофски минимум 60 (повечето пациенти са имали функционален статус по Карнофски $\geq$ 80), които са спрели да се повлияват от предходна химиотерапия, включваща иринотекан, са получили комбинирано лечение.

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

IMCL CP02-9923: Това еднорамено отворено проучване изследва комбинираната терапия при 138 пациенти.

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



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

ДИ: доверителен интервал; DCR: Степен на контрол на заболяванията (пациенти с пълен отговор, частичен отговор или стабилно заболяване в продължение на поне 6 седмици); ORR: степен на обективен отговор (пациенти с пълен или частичен отговор), OS: Време за обща преживяемост; PFS: Преживяемост без прогресиране

С оглед на ефикасността комбинираната терапия с цетуксимаб и иринотекан превъзхожда монотерапията с цетуксимаб по отношение на степента на обективен отговор (ORR), степента на контрол на заболяванията (DCR) и преживяемост без прогресиране (PFS). При рандомизираното изпитване не са демонстрирани ефекти върху общата преживяемост (коефициент на риска 0.91, $p = 0,48$).

Фармакодинамични ефекти

Интензитетът на основните прояви на токсичност, често наблюдавани при иринотекан (например левкопения и диария) е свързан с експозиция на изходното лекарствено вещество и метаболита SN-38. При монотерапия се наблюдава значима корелация между интензитета на хематологичната токсичност (намаление на левкоцитите и неутрофилите в надир) или тежестта на диарията и AUC на иринотекан и неговия активен метаболит SN-38.

Пациенти с намалена активност на UGT1A1

Уридин дифосфат глюкуронозил трансфераза 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 UGT1A1*28. Този вариант и други вродени недостатъци в експресията на UGT1A1 (като синдром на Crigler-Najjar и Gilbert) са свързани с намалена активност на този ензим. Данни от мета-анализ показват, че лица със синдром на Crigler-Najjar (тип 1 и 2) или тези, които са хомозиготни по алела UGT1A1*28 (синдром на Gilbert) са с повишен риск от хематологична токсичност (категории 3 и 4) след приложение на иринотекан в умерени или високи дози ($> 150 \text{ mg/m}^2$). Връзка между генотип UGT1A1 и появата на иринотекан-индуцирана диария не е установена.

Пациентите, за които е известно, че са хомозиготни по UGT1A1*28, трябва да се прилага нормалната посочена начална доза на иринотекан. Въпреки това пациентите трябва да бъдат проследявани за хематологична токсичност. Намалена начална доза иринотекан трябва да бъде обмислена при пациенти, които са получили хематологична токсичност с предходни лечения. Точното намаление в началната доза при тази популация пациенти не е известно и всяка последваща промяна в дозата трябва да се основава 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 генотип UGT1A1.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

В края на инфузията на препоръчителната доза от 350 mg/m² средните плазмени концентрации на иринотекан и SN-38 са съответно 7,7 µg/ml и 56 ng/ml, а средните стойности на площта по кривата AUC са 34 µgh/ml и 451 ngh/ml. Обикновено се наблюдава голяма вариабилност във фармакокинетични параметри за SN-38.

Разпределение

В проучване от фаза I при 60 пациенти, получаващи интравенозна инфузия с продължителност 30 минути от 100 до 750 mg/m² на всеки 3 седмици, обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е 157 l/m².

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

Биотрансформация

Проучвания върху обмяната и метаболизма на маркирани с ¹⁴C лекарства показват, че повече от 50% от интравенозно приложената доза иринотекан се екскретира в непроменен вид, 33% в изпражненията, главно чрез жлъчката, и 22% в урината.

Всеки от двата метаболитни пътя отговаря за 12% от дозата:

- Хидролиза чрез карбоксилестераза до активен метаболит SN-38. SN-38 се екскретира главно чрез глюкурониране и също чрез жлъчно или бъбречно елиминиране (по-малко от 0,5% от дозата иринотекан). След това глюкуронираният SN-38 вероятно се хидролизира в червата.
- Оксидативно разграждане на цитохром P450 3A, включващо отваряне на външния пиперидинов пръстен, което води до формиране на APC (дериват на глутаминова киселина) и NPC (първичен аминов дериват) (вижте точка 4.5).

Най-голямо количество в плазмата има непроменения иринотекан, следван от APC, SN-38 глюкуронид и SN-38. Само SN-38 има значителна цитотоксична активност.

Елиминиране

В проучване от фаза I при 60 пациенти, получаващи интравенозна инфузия с продължителност 30 минути от 100 до 750 mg/m² на всеки 3 седмици иринотекан показва двуфазен или трифазен профил на елиминиране. Средният плазмен клирънс е 15 l/h/m². Средният плазмен полуживот е 12 минути в първата фаза на трифазен модел, 2,5 часа във втората фаза и 14,2 часа в терминалната фаза. SN-38 показва бифазен профил на елиминиране със среден терминален полуживот на елиминиране от 13,8 часа. Фармакокинетични данни за иринотекан са получени от 148 пациенти с метастазирал колоректален карцином, участвали в проучване от фаза II и лекувани в различни дози при различни режими на лечение. Фармакокинетичните параметри, оценени с помощта на трикомпартиментен модел, са подобни на тези, наблюдавани при проучванията от фаза I. Всички проучвания показват, че експозицията на иринотекан (CPT-11) и SN-38 нараства пропорционално с нарастване на приложената доза. Тяхната фармакокинетика не зависи от броя на предходните цикли или терапевтични схеми.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Интензитетът на основните токсичности, които се наблюдават при използване на иринотекан (напр. левкопения и диария) са свързани с експозицията на изходното лекарство и метаболита SN-38. Значителни корелации са наблюдавани между хематологичната токсичност или интензитета на диарията и стойностите на SN-38 AUC на двата, иринотекан и метаболита при монотерапия.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенността на иринотекан и SN-38 е демонстрирана *in vitro* съгласно теста за хромозомни аберации върху CHO клетки и *in vivo* съгласно микронуклеарния тест при мишки.

Въпреки това тестът на Ames не показва мутагенен потенциал.

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

Проведени са проучвания за токсичност при еднократна и многократна доза при мишки, плъхове и кучета. Откритите основни прояви на токсичност са в хематопоеичната и лимфната системи. При кучета се съобщава за диария от забавен тип, свързана с атрофия и фокална некроза на чревната лигавица. Алоpecia също се съобщава при кучета.

Интензитетът на наблюдаваните реакции е зависим от дозата и обратим.

Репродуктивна функция

Иринотекан е тератогенен при плъхове и зайци при дози, по-ниски от терапевтичната доза при хора. При някои от малките на лекуваните плъхове се наблюдават външни малформации и увредена фертилност. При морфологично нормалното поколение не се наблюдава увредена фертилност. При бременните плъхове се наблюдава по-ниско тегло на плацентата. По отношение на тяхното потомство по-често са наблюдавани спад в жизнеността на фетуса и поведенчески аномалии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (E 420)
Млечна киселина
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Иринотекан Булгермед е съвместим с 0,9% разтвор на натриев хлорид и 5% разтвор на глюкоза. Не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 4 години

След разреждане: Химическата и физическата стабилност на готовия за употреба инфузионен разтвор след разреждане с 0,9% разтвор на натриев хлорид, 5% разтвор на глюкоза са демонстрирани в продължение на 12 часа при температура от 15° C до 25° C и за 48 часа при защита от светлина от 2° C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка готовият за употреба инфузионен разтвор трябва да бъде използван веднага. Ако не бъде употребен веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да превишават 24 часа при



температура от 2° С до 8° С, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флакона в картонената 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

Тъмни стъклени флакони от 3 ml, 5 ml, 20 ml и 25 ml, съдържащи 2 ml, 5 ml, 15 ml и 25 ml концентрат за инфузионен разтвор, с халобутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка със защитна капачка.

Единична опаковка и пакет с 5 или 10 опаковки, всяка съдържаща 1 кафяв стъклен флакон с 2 ml разтвор.

Единична опаковка и пакет с 5 или 10 опаковки, всяка съдържаща 1 кафяв стъклен флакон с 5 ml разтвор.

Единична опаковка и пакет с 5 или 10 опаковки, всяка съдържаща 1 кафяв стъклен флакон с 15 ml разтвор.

Единична опаковка и пакет с 5 или 10 опаковки, всяка съдържаща 1 кафяв стъклен флакон с 25 ml разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Както при всички антинеопластични средства, трябва да се внимава при работа с иринотекан. Необходимо е да се носят очила, маска и ръкавици.

Ако иринотекан разтвор или инфузионен разтвор попадне в контакт с кожата, незабавно измийте старателно с вода и сапун. Ако иринотекан разтвор или инфузионен разтвор попадне в контакт с лигавици, незабавно измийте старателно с вода.

Приготвяне на инфузионния разтвор

Подобно на всички лекарствени продукти за инжектиране, разтворът на иринотекан трябва да бъде приготвен при асептични условия (вж. точка 6.3).

Ако във флакона или след разреждане се наблюдава утайка, лекарственият продукт трябва да се изхвърли по подходящ начин в съответствие с обичайните стандарти за цитостатични активни вещества.

Използвайте калибрирана спринцовка, за да изтеглите необходимото количество иринотекан разтвор от флакона при асептични условия и го инжектирайте в 250 ml инфузионен сак или инфузионна бутилка, която съдържа 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза. След това смесете добре, като наклоняте ръчно.

Изхвърляне

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Булгермед ВЕ ЕООД
ул. Бистришко шосе №7
1756 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20190032

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

Дата на първо разрешаване: 14/02/2019
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2024

