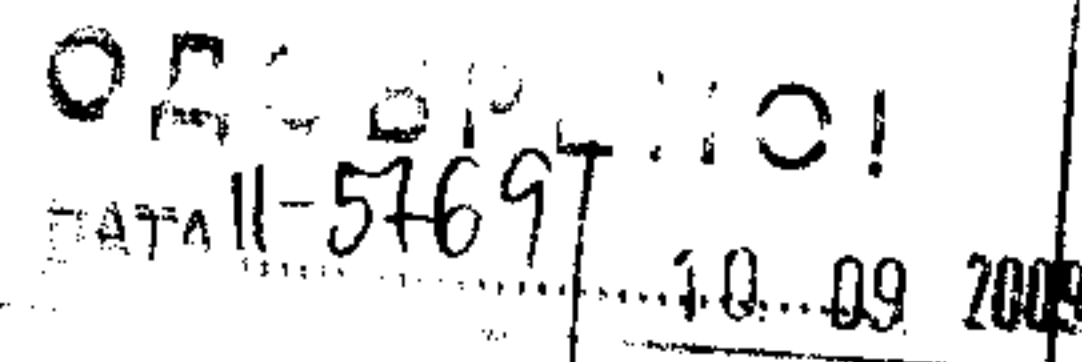


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1 НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Irinoxin 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

Ириноксин 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.

2 КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Разтворът съдържа 20 mg/ml иринотекан хидрохлорид трихидрат (еквивалентен на 17.33 mg/ml иринотекан).

Всеки флакон от 2 ml съдържа 40 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат.

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

Помощни вещества:

Сорбитол E420

Натрий

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3 ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, жълт разтвор

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ИРИНОКСИН е показан за лечение на пациенти с напреднал колоректален рак:

- в комбинация с 5-флуороурацил и фолинова киселина при пациенти без предходна химиотерапия по повод напреднало заболяване.
- като монотерапия при пациенти, които не са се повлияли от стандартен терапевтичен режим с 5-флуороурацил.

В комбинация с цетуксимаб е показан за лечение на пациенти с метастатичен колоректален рак, експресиращ рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), след неуспешно лечение с иринотекан-включваща цитотоксична терапия..

В комбинация с 5-флуороурацил, фолинова киселина и бевацизумаб е показан за лечение от първа линия на пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво (ректума).

4.2 Дозировка и начин на приложение

За приложение само при възрастни. Инфузионният разтвор на ИРИНОКСИН трябва да се въвежда в периферна или централна вена.

Начин на приложение

ИРИНОКСИН е цитотоксичен, за информация относно разреждане и специални предпазни мерки при изхвърляне и работа с продукта, вж. точка 6.1.



ИРИНОКСИН не трябва да се въвежда като интравенозен болус или интравенозна инфузия за по-малко от 30 минути или за по-дълго от 90 минути.

Препоръчителна доза

При монотерапия (за вече лекувани пациенти):

Препоръчаната дозировка от ИРИНОКСИН е 350 mg/m², въведена като интравенозна инфузия за период от 30- до 90-минути в рамките на три седмици (вж. точки 4.4 и 6.6).

При комбинирана терапия (за все още нелекувани пациенти):

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

- ИРИНОКСИН плюс 5FU/FA по схема на всеки 2 седмици

Препоръчаната доза от ИРИНОКСИН е 180 mg/m², въведена веднъж на всеки 2 седмици като интравенозна инфузия за период от 30 до 90 минути, последвана от инфузия на фолинова киселина и 5-флуороурацил.

За дозировката и начина на прилагане на съпътстващ цетуксимаб, обърнете се към информацията за продукта за този лекарствен продукт.

Обикновено същата доза иринотекан се прилага в последните цикли на предходен режим на лечение с иринотекан. ИРИНОКСИН не трябва да се прилага по-рано от един час след края на инфузията с цетуксимаб.

За дозировката и начина на прилагане на бевацизумаб, обърнете се към кратката характеристика на този продукт .

Корекции на дозата

ИРИНОКСИН трябва да се прилага след подходящо възстановяване от всички нежелани лекарствени реакции от степен 0 до 1 по скалата на NCI-CTC (Американски национален онкологичен институт – Общи критерии за токсичност) и когато диарията, свързана с лечението, отзвучи напълно.

При започване на следваща лекарствена инфузия, дозата от ИРИНОКСИН и 5FU, когато е приложим, трябва да се намали, съгласно най-ниската степен на нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при предходна инфузия. Лечението следва да се отложи с 1 до 2 седмици, за да се даде възможност пациента да се възстанови от нежеланите реакции, свързани с лечението.

Намаляване на дозата с 15% до 20 % за ИРИНОКСИН и/или 5FU, когато е приложим следва да се приложи при следните нежелани събития: • хематологична токсичност (невропения от степен 4, фибрилна невропения (невропения от степен 3-4 и треска от степен 2-4), тромбоцитопения и левкопения (степен 4)),

- не-хематологична токсичност (степен 3-4).

Трябва да се следват препоръките за модифициране на дозата от цетуксимаб, когато се въвежда в комбинация с иринотекан, съгласно информацията за продукта за този лекарствен продукт.

Обърнете се към кратката характеристика на продукта за бевацизумаб за модификациите на дози от бевацизумаб, прилаган в комбинация с ИРИНОКСИН 5FU/FA.

Продължителност на лечението

Лечението с иринотекан трябва да продължи, докато болестта има обективен напредък или докато токсичността стане неприемлива.



Специални популации

Пациенти с нарушена чернодробна функция: При монотерапия: Нивата на кръвния билирубин (до 3 пъти горната граница на нормата (UNL)) при пациенти със статус ≤ 2 , трябва да определи началната доза на ИРИНОКСИН. При пациенти с хипербилирубинемия и протромбиново време, по-високо от 50%, клирънсът на иринотекан намалява (вж. точка 5.2), поради което се увеличава рискът от хематотоксичност. Ето защо при тази популация пациенти ежеседмично трябва да се проследява пълната кръвна картина.

- при пациенти с билирубин до 1.5 пъти горната граница на нормата (ULN), препоръчаната дозировка от ИРИНОКСИН е 350 mg/m²,
- при пациенти с билирубин в интервала от 1.5 до 3 пъти ULN, препоръчаната дозировка от ИРИНОКСИН е 200 mg/m²,
- пациенти с билирубин над 3 пъти ULN не бива да се лекуват с ИРИНОКСИН (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма данни за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с иринотекан в комбинация.

Пациенти с нарушена бъбречна функция: ИРИНОКСИН не се препоръчва за употреба при пациенти с увредена бъбречна функция, тъй като не са проведени проучвания при тази популация. (вж. точки 4.4 и 5.2).

Лица в напреднала възраст: Не са проведени специфични фармакокинетични проучвания при лица в напреднала възраст. Все пак при тази популация дозата трябва внимателно да се подбере поради това, че при тях има по-голяма честота на понижени биологични функции. Тази популация изисква по-интензивно наблюдение. (вж. точка 4.4).

Деца: ИРИНОКСИН не следва да се употребява при деца.

4.3 Противопоказания

- Хронично възпаление на червата и/или обструкция на червата (виж точка 4.4).
- Анамнеза на тежки реакции на свръхчувствителност към иринотекан хидрохлорид трихидрат или някое от помощните вещества в концентрата за инфузионен разтвор на ИРИНОКСИН
- Бременност и кърмене (виж точки 4.6 и 4.4).
- Билирубин > 3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.4).
- Тежка костномозъчна недостатъчност.
- Функционално състояние по скалата на СЗО > 2.
- Едновременно прилагане на лекарствени продукти, съдържащи екстракт от жълт кантарион (вж. точка 4.5).

За допълнителна информация за цетуксимаб или бевацизумаб, обърнете се към информацията за продукта за тези лекарствени продукти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Употребата на ИРИНОКСИН трябва да бъде ограничена до лечебни заведения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия, и трябва да се извършва под контрола на лекар, квалифициран в прилагането на противоракова терапия.



Предвид на естеството и честотата на нежеланите лекарствени реакции, ИРИНОКСИН трябва да се назначава само след преценка на очакваните ползи от него спрямо възможните терапевтични рискове в следните случаи:

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

Когато иринотекан се употребява като монотерапия, обикновено се назначава триседмичната схема на дозиране. При пациенти, които се нуждаят от по-строго проследяване или които са в конкретен риск от тежка неутропения обаче, може да се обмисли седмична схема на дозиране (вж. точка 5).

Късна диария

Пациентите трябва да бъдат уведомени за рисковете от късна диария, която може да настъпи след повече от 24 часа след прилагане на ИРИНОКСИН и по всяко време преди следващия цикъл на инфузия. При монотерапия средното време на поява на първото течно изхождане е на петия ден след инфузия на иринотекан. Пациентите трябва незабавно да уведомят лекаря си за случилото се и веднага да започнат подходящо лечение.

Пациенти с повишен риск от диария са онези, които преди това са били подложени на абдоминална/пелвисна лъчева терапия, пациенти с начална хиперлевкоцитоза, такива с функционално състояние ≥ 2 и жени. Ако не се лекува правилно, диарията може да бъде животозастрашаваща, особено ако пациентът има съпътстваща неутропения.

Още при появата на първите течни изпражнения, пациентът трябва да започне да пие големи количества течности, съдържащи електролити и трябва незабавно да се започне с противодиарийна терапия. Противодиарийната терапия се предписва в лечебното заведение, където се въвежда иринотекан. След изписване от болницата, пациентът трябва да си набави предписаните лекарствени средства, за да лекува диарията, веднага щом започне. Освен това, трябва да уведоми лекуващия лекар или заведението, в което е лекуван с иринотекан когато/ако се появи диария.

Препоръчаната в момента противодиарийна терапия се състои от високи дози лоперамид (4 mg за първи прием и след това по 2 mg на всеки 2 часа). Тази терапия трябва да продължи 12 часа след последното течно изхождане и не трябва да се променя. В никакъв случай лоперамид не трябва да се приема повече от 48 часа последователно в споменатите дози поради риск от паралитичен илеус, нито пък по-малко от 12 часа.

Когато диарията е свързана с тежка неутропения (брой на неутрофилите < 500 клетки/ mm^3), в допълнение към противодиарийната терапия трябва да се приема профилактично и широкоспектърен антибиотик.

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

- диария с повишена температура.
- тежка диария (изискваща интравенозна хидратация).



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

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

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

Хематология

По време на лечение с ИРИНОКСИН се препоръчва ежеседмично изследване на пълна кръвна картина. Пациентите трябва да са запознати с риска от неутропения и важноста на повишената температура. Фибрилна неутропения (температура >38 °C и брой на неутрофилите $\leq 1\ 000$ клетки/ mm^3) трябва спешно да се лекува в болнична обстановка с широкоспектърни антибиотици.

При пациенти с прояви на тежки хематологични нарушения, се препоръчва намаляване на дозата при следващи инфузии. (вж. точка 4.2).

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

Чернодробни увреждания

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

При пациенти с билирубин в интервала от 1.5 до 3 пъти ULN, поради намален клирънс на иринотекан (вж. точка 5.2) и поради това увеличен риск от хематотоксичност при тази популация, трябва да се прави седмично проследяване на пълната кръвна картина. Иринотекан не трябва да се прилага на пациенти с билирубин > 3 пъти ULN (вж. точка 4.3).

Гадене и повръщане

Преди всяко прилагане на ИРИНОКСИН се препоръчва профилактично лечение с антиеметични лекарства. Често се съобщава за гадене и повръщане. Пациенти с повръщане, придружено с късна диария трябва спешно да се хоспитализират за лечение.

Остър холинергичен синдром

Ако се появи остър холинергичен синдром (дефиниран като ранна диария и редица други симптоми като стомашна болка, конюнктивит, ринит, хипотензия, вазодилатация, изпотяване, втрисане, неразположение, замайване, нарушения на зрението, миоза, лакримация и увеличена саливация), трябва да се даде атропин сулфат (250 микрограма подкожно), освен ако е клинично противопоказан (вж. точка 4.8). При пациенти с астма трябва да се подхожда внимателно. При пациенти, развили остър и тежък холинергичен синдром, се препоръчва профилактично прилагане на атропин сулфат с последващи дози от ИРИНОКСИН.

Респираторни нарушения

По време на терапия с иринотекан интерстициални белодробни заболявания, проявяващи се като белодробни инфилтрати са необичайни. Интерстициалните белодробни заболявания може да са фатални. Рискните фактори, свързани с развиването на интерстициално белодробно заболяване включват употребата на пневмотоксични лекарства, лъчетерапия и фактори, стимулиращи белодробно черво. Пациенти в рискови фактори следва строго да се наблюдават за респираторни симптоми преди и по време на терапия с иринотекан.



Лица в напреднала възраст

Поради голямата честота на занижени биологични функции, особено чернодробната функция при пациенти в напреднала възраст, при тази популация дозата ИРИНОКСИН трябва да се определи внимателно. (вж. точка 4.2).

Пациенти с чревна обструкция

Пациентите не трябва да се лекуват с ИРИНОКСИН, докато не се отстрани чревната обструкция (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Не са проведени проучвания на тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

Други

Поради това, че този лекарствен продукт съдържа сорбитол, не е подходящ при наличие на наследствена непоносимост към фруктоза.

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

По време на терапията и най-малко три месеца след прекратяване на терапията трябва да се взимат контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

Едновременно въвеждане на ИРИНОКСИН със силен инхибитор (напр. кетоконазол) или индуктор (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион) на CYP3A4 могат да повлияят на метаболизма на иринотекан и трябва да се избягват (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не може да се изключи взаимодействие между иринотекан и невромускулни блокери. Тъй като иринотекан има антихолинестеразно действие, лекарства с антихолинестеразно действие могат да удължат невромускулните блокиращи ефекти на суксаметоний и невромускулната блокада на недополяризиращите лекарства може да бъде неутрализирана.

Редица проучвания са показали, че съвместно въвеждане на CYP3A-индуциращи антиконвулсивни лекарства (напр. карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин) води до намалено излагане на иринотекан, SN-38 и SN-38 глюкуронид и намалени фармакодинамични ефекти.

Ефектите на такива антиконвулсивни лекарства са отразени в намаляване на AUC на SN-38 и SN-38G с 50% или повече. В допълнение към индукцията на цитохром P450 3A ензимите, засилена глюкуронидация и засилена жлъчна екскреция могат да играят роля при намаленото излагане на иринотекан и метаболитите му.

Едно проучване е показало, че съвместното въвеждане на кетоконазол води до намаляване на AUC на APC с 87% и до увеличаване на AUC на SN-38 с 109%, в сравнение с иринотекан, въведен самостоятелно.

Трябва да се внимава при пациенти, които приемат едновременно лекарства, които се знае, че инхибират (напр. кетоконазол) или индуцират (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин) лекарствения метаболизъм чрез цитохром P450 3A4. Съвместно въвеждане на ИРИНОКСИН



с инхибитор/индуктор на този метаболитен път може да промени метаболизма на иринотекан и следва да се избягва (вж. точка 4.4).

При малко фармакокинетично проучване (n=5), в което иринотекан 350 mg/m² се въвежда едновременно с 900 mg жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), се наблюдава намаление на активния метаболит на иринотекан, SN-38 и плазмената концентрация с 42%.

Жълтият кантарион намалява плазмените нива на SN-38. В резултат на това жълт кантарион не трябва да се въвежда заедно с ИРИНОКСИН (вж. точка 4.3).

Съвместно въвеждане на 5-флуороурацил/фолинова киселина в комбиниран режим не променя фармакокинетиката на иринотекан.

Няма доказателства, че профила на безопасност на иринотекан е повлиян от цетуксимаб или обратното.

В едно проучване, концентрациите на иринотекан са били подобни при пациенти, приемащи само иринотекан /5FU/FA и в комбинация с бевацизумаб. Анализирани са концентрациите на SN-38, активният метаболит на иринотекан, при подгрупа от пациенти (приблизително 30 на лекувано рамо). Концентрациите на SN-38 са средно с 33% по-високи при пациенти, приемащи иринотекан /5FU/FA в комбинация с бевацизумаб, сравнени с тези на иринотекан /5FU/FA, приложен самостоятелно. Поради голямото разнообразие на пациенти и ограничените проби, не е сигурно дали наблюдаваното повишаване на нивата на SN-38 се дължи на бевацизумаб. Има слабо увеличение на случаите на диария и левкопения като нежелани лекарствени реакции. Съобщава се за повече случаи на намаляване на дозата иринотекан при пациенти, приемащи иринотекан /5FU/FA в комбинация бевацизумаб.

При пациенти, които развиват тежка диария, левкопения или неутропения при комбинация от бевацизумаб и иринотекан, дозата от иринотекан трябва да се коригира, както е конкретизирано в точка 4.2.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма информация за употреба на иринотекан при бременни жени.

Показано е, че иринотекан е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при зайци и плъхове. Ето защо ИРИНОКСИН не трябва да се употребява по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.4).

Жени в детеродна възраст/Контрацепция

Жени в детеродна възраст, получаващи ИРИНОКСИН, трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, а в случай, че това стане, незабавно да уведомят лекуващия си лекар (вж. точки 4.3 и 4.4).

Трябва да се вземат контрацептивни мерки при жени в детеродна възраст, също и от мъжете-пациенти по време и най-малко три месеца след прекратяване на терапията.

Кърмене

Маркиран ¹⁴C-иринотекан е открит в млякото на кърмещи плъхове. Не е известно дали иринотекан се екскретира в човешкото мляко. Ето защо ИРИНОКСИН трябва да се прекрати за периода на лечението (вж. точка 4.3).



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, описани подробно в тази точка се отнасят до иринотекан. Няма доказателства, че профилът на безопасност на иринотекан е повлиян от цетуксимаб или обратното. В комбинация с цетуксимаб, допълнително отчетените нежелани лекарствени реакции са онези, очаквани при цетуксимаб (като обрив под формата на акне 88%). Ето защо обърнете се към информацията за продукта на цетуксимаб.

За информация за нежеланите лекарствени реакции за комбинацията с бевацизумаб, обърнете се към кратката характеристика на продукта за бевацизумаб.

Следните нежелани лекарствени реакции, считани за възможно или вероятно свързани с въвеждането на иринотекан, са докладвани от 765 пациенти при препоръчана доза от 350 mg/m² под формата на монотерапия и от 145 пациенти, лекувани с иринотекан в комбинация с 5FU/FA в двуседмична схема с препоръчаната доза от 180 mg/m².

Оценки на честотата: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); Много редки ($< 1/10000$)

Стомашночревни нарушения

Късна диария

Диария (настъпваща по-късно от 24 часа след въвеждане) е дозоза ограничаващата токсичност на иринотекан.

При монотерапия

Много чести: тежка диария се наблюдава при 20 % от пациентите, които следват препоръките за овладяване на диарията. От възможните за оценяване цикли 14 % получават тежка диария. Средното време от поява на първото течено изхождане е на петият ден след инфузията на иринотекан.

При комбинирана терапия:

Много чести: тежка диария се наблюдава при 13.1% от пациентите, които следват препоръките за овладяване на диарията. От възможните за оценяване цикли 3.9 % получават тежка диария.

Нечести: докладвани са случаи на псевдомембранен колит, един от които е документиран бактериологично (*Clostridium difficile*).

Гадене и повръщане

При монотерапия:

Много чести: гадене и повръщане са тежки при приблизително 10% от пациентите, лекувани с антиеметици.

При комбинирана терапия:

Чести: наблюдавана е по-ниска честота на силно гадене и повръщане (2.8 % от пациентите, респективно).

Дехидратиране



Чести: случаи на дехидратиране, дължащи се на диарията и/или повръщането.

Нечести: случаи на бъбречна недостатъчност, хипотензия и циркуляционни нарушения са наблюдавани при пациенти, които са дехидратирани вследствие на диария и/или повръщане.

Други стомашночревни нарушения

Чести: наблюдавана е констипация, свързана с иринотекан и/или лоперамид при:

- монотерапия: при по-малко от 10% от пациентите
- комбинирана терапия: 3.4% от пациентите.

Нечести: чревна обструкция, илеус или стомашночревен кръвоизлив.

Редки: колит, включително тифлит, исхемичен и улцерозен колит и перфорация на червата.

С иринотеканова терапия се свързват случаи на симптоматичен или асимптоматичен панкреатит.

Други леки явления включват анорексия, стомашна болка и мукозит.

Нарушения на кръвоносната и лимфната система

Неутропенията е ограничаващ дозата токсичен ефект. Тя е обратима и некумулятивна; средното време за поява на най-ниските стойности е 8-мия ден, независимо от това дали е приложена монотерапия или комбинирана терапия.

При монотерапия:

Много чести: неутропения е наблюдавана при 78.7% от пациентите и е в тежка форма (брой неутрофили <500 клетки/ mm^3) при 22.6% от пациентите. От възможните за оценяване цикли на инфузия 18% имат брой на неутрофили под 1 000 клетки/ mm^3 , включително 7.6% с брой неутрофили <500 клетки/ mm^3 .

Пълно възстановяване обикновено се постига на 22-ия ден.

При 58% от пациентите (8% с хемоглобин <80 g/l и 0.9% с хемоглобин <65 g/l) е установена анемия.

Инфекции са настъпили при около 10.3% от пациентите (2.5% от циклите).

Чести: висока температура с тежка неутропения е докладвана при 6.2% от пациентите и при 1.7% от циклите.

Случаите на инфекция са свързани с тежка неутропения при около 5.3% от пациентите (1.1% от циклите) и са довели до смърт в 2 от случаите.

Тромбоцитопения ($<100\ 000$ клетки/ mm^3) е наблюдавана при 7.4% от пациентите и 1.8% от циклите, като 0.9% с брой тромбоцити $<50\ 000$ клетки/ mm^3 и 0.2% от циклите.

Почти всички пациенти се възстановяват на 22-ия ден.

При комбинирана терапия:

Много чести: неутропения е наблюдавана при 82.5% от пациентите, а в тежка форма (брой неутрофили <500 клетки/ mm^3) при 9.8% от пациентите.

От оценените цикли на инфузия при 67.3% броят на неутрофила е под 1 000 клетки/ mm^3 , включително 2.7% са имали брой неутрофили <500 клетки/ mm^3 .

Пълно възстановяване обикновено се постига за 7-8 дни. Анемия е докладвана при 97.2% от пациентите (2.1% с хемоглобин <80 g/l).



Тромбоцитопения (<100 000 клетки/mm³) е наблюдавана при 32.6% от пациентите и при 21.8% от циклите. Не е наблюдавана тежка тромбоцитопения (<50 000 клетки/mm³).

Чести: висока температура с тежка неутропения е докладвана при 3.4% от пациентите и при 0.9% от циклите.

Случаи на инфекция са настъпили при около 2% от пациентите (0.5% от циклите), а при около 2.1% от пациентите (0.5% от циклите) са свързани с тежка неутропения, със смърт е завършил един случай.

Много редки: докладван е един случай на периферна тромбопения с антитромбоцитни антитела.

Инфекции и инфестации

Нечести: наблюдавани са бъбречна недостатъчност, хипотензия или циркулаторна недостатъчност при пациенти, които са имали сепсис.

Общи нарушения и реакция на мястото на приложение

Много чести: висока температура в отсъствието на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения е настъпила при 12% от пациентите, лекувани с монотерапия.

Чести: остър холинергичен синдром: тежък преходен остър холинергичен синдром е наблюдаван при 9% от пациентите, лекувани с монотерапия и при 1.4% от пациентите, лекувани с комбинирана терапия. Основните дефинирани симптоми са ранна диария и различни други симптоми като стомашна болка, конюнктивит, ринит, хипотензия, вазодилатация, изпотяване, тръпки, неразположение, замаяност, зрителните смущения, миоза, лакримация и интензивна саливация, появяващи се по време или през първите 24 часа след инфузия на иринотекан. Тези симптоми изчезват след прилагане на атропин (вж. точка 4.4).

При по-малко от 10% от пациентите, лекувани с монотерапия и при 6.2% от пациентите, лекувани с комбинирана терапия. Причинно-следствената връзка с иринотекан не е ясно определена.

Висока температура в отсъствие на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения настъпва при 6.2% от пациентите, лекувани с комбинирана терапия.

Нечести: съобщава се за леки реакции на мястото на инфузия.

Сърдечни нарушения

Редки: съобщава се за хипертензия по време или след инфузия.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: интерстициални белодробни заболявания, изразени като белодробни инфилтрати. Докладвани са ефекти като диспнея (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: обратима алоpecia

Нечести: умерени кожни реакции

Нарушения на имунната система

Нечести: умерени алергични реакции

Нечести: анафилактични/анафилактоидни реакции



Нарушения на мускулно - скелетната система

Редки: съобщавани са ранни ефекти като мускулни контракции или крампи и парестезия.

Изследвания

Много чести: при комбинирана терапия са наблюдавани преходни повишения на серумните нива (степени 1 и 2) на SGPT (серумна глутамат-пируват трансaminaза), SGOT (серумна глутамат-оксаацетат трансaminaза), алкална фосфатаза или билирубин при 15%, 11%, 11% и 10% от пациентите, респективно, в отсъствие на прогресиращи чернодробни метастази.

Чести: при монотерапия, преходни и леко до умерени повишения на серумните нива на трансaminaзи, алкална фосфатаза или билирубин са наблюдавани при 9.2%, 8.1% и 1.8% от пациентите, респективно, в отсъствие на прогресиращи чернодробни метастази. Преходни и леки до умерени повишения на серумните нива на креатинин са наблюдавани при 7.3% от пациентите. При комбинирана терапия преходни повишения от степен 3 на серумните нива на билирубин са наблюдавани при 1% от пациентите. Не е наблюдавана степен 4.

Редки: хипокалиемия и хипонатриемия, най-вече свързани с диария и повръщане.

Много редки: увеличена амилаза и/или липаза.

Нарушения на нервната система

Много редки: преходни речеви нарушения, свързани с инфузия на иринотекан.

4.9 Предозиране

Съобщавани са предозирания при дози, приблизително два пъти над препоръчителната терапевтична доза, което може да бъде фатално. Най-значителните нежелани лекарствени реакции са тежка неутропения и тежка диария. Не е известен антидот на иринотекан. Трябва да се осигури максимална грижа на пациентите, за да се предотврати дехидратиране, дължащо се на диарията и да се лекуват инфекциозните усложнения.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични и имуномодулиращи агенти.

Цитостатичен инхибитор на топоизомераза I. АТС код: L01XX19

Експериментални данни

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



In vitro се установява, че иринотекан и SN-38 не се разпознава съществено от Р-гликопротеин MDR и проявява цитотоксична активност спрямо доксорубицин- и винбластин-резистентни клетъчни линии.

Освен това иринотекан има широка антитуморна активност *in vivo* спрямо туморни модели при гризачи (аденокарцином P03 на ductus pancreaticus, аденокарцином MA16/C на млечната жлеза, аденокарциноми C38 и C51 на дебелото черво) и спрямо човешки присадки (аденокарцином Co-4 на дебелото черво, аденокарцином Mx-1 на млечната жлеза, ST-15 и SC-16 стомашни аденокарциноми). Иринотекан е активен също спрямо тумори, освобождаващи Р-гликопротеин MDR (винкристин- и доксорубицин-резистентни P388 левкимии).

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

Клинични данни

При монотерапия:

Проведени са клинични проучвания от фази II/III при повече от 980 пациенти с метастатичен колоректален карцином с неуспешна предходна терапия на основа 5-FU. Ефикасността е оценена при 765 пациенти, с документирано прогресиране при 5-FU в момента на включване в проучването.

	Фази III					
	Иринотекан спрямо поддържащи грижи			Иринотекан спрямо 5FU		
	иринотекан	Поддържащи грижи	Р-стойности	иринотекан	5FU	Р-стойности
	N=183	N=90		N=127	N=129	
Преживяемост без прогресиране на 6-тия месец (%)	NA	NA		33.5 *	26.7	P=0.03
Преживяемост на 12-тия месец (%)	36.2 *	13.8	P=0.0001	44.8 *	32.4	P=0.0351
Средна преживяемост (месеци)	9.2*	6.5	P=0.0001	10.8*	8.5	P=0.0351

NA: не е приложимо

* статистически значима разлика

При проучванията от фаза II, проведени при 455 пациенти на 3-седмичната дозова схема, преживяемостта без прогресиране след 6 месеца е 30% а средната преживяемост е 9 месеца. Средното време на прогресиране е 18 седмици.

Освен това са проведени не-сравнителни проучвания от фаза II при 104 пациенти, лекувани по схемата на седмичен режим при доза от 125 mg/m² приложена като интравенозна инфузия в продължение на 90 минути последователни седмици, последвани от 2 седмици почивка. При тези



проучвания средното време на преживяемост е 17 седмици, а средната преживяемост е 10 месеца. Подобен профил на безопасност е наблюдаван при ежеседмична схема на дозиране при 193 пациенти с начална доза от 125 mg/m², сравнени с триседмичната схема на дозиране. Средното време на поява на първото течно изхождане е на 11-тия ден.

При комбинирана терапия:

Проведено е проучване от фаза III при 385 пациенти, с нелекуван преди това метастатичен колоректален рак, които са лекувани по двуседмичната схема (вж. точка 4.2) или по седмичната схема на дозиране. При двуседмичната схема на първия ден въвеждането на иринотекан при доза от 180 mg/m² веднъж на 2 седмици е последвано от инфузия на фолинова киселина (200 mg/m² под формата на двучасова инфузия) и 5-флуороурацил (400 mg/m² под формата на интравенозен болус, последван от 600 mg/m² под формата на 22-часова интравенозна инфузия). На втория ден фолиновата киселина и 5-флуороурацил са въведени по същите дози и схеми. При ежеседмичната схема въвеждането на иринотеканм от 80 mg/m² е последвано от инфузия на фолинова киселина (500 mg/m² под формата на двучасова интравенозна инфузия) и след това от 5-флуороурацил (2300 mg/m² под формата на 24-часова интравенозна инфузия) в продължение на 6 седмици.

При изпитванията на комбинираната терапия по двете схеми, описани по-горе, ефикасността на иринотекан е оценена при 198 лекувани пациенти.



	Комбиниран режим (n=198)		Седмична схема (n=50)		Двуседмична схема (n=148)	
	Иринотекан +5FU/FA	5FU/FA	иринотекан +5FU/FA	5FU/FA	иринотекан +5FU/FA	5FU/FA
Степен на повлияване (%)	40.8 *	23.1 *	51.2 *	28.6 *	37.5 *	21.6 *
P-стойност	P<0.001		P=0.045		P=0.005	
Средно време на прогресиране (месеци)	6.7	4.4	7.2	6.5	6.5	3.7
P-стойност	P<0.001		NS		P=0.001	
Средна продължителност на повлияване (месеци)	9.3	8.8	8.9	6.7	9.3	9.5
P-стойност	NS		P=0.043		NS	
Средна продължителност на повлияване и стабилизация (месеци)	8.6	6.2	8.3	6.7	8.5	5.6
P-стойност	P<0.001		NS		P=0.001	
Средно време до неуспех на лечението (месеци)	5.3	3.8	5.4	5.0	5.1	3.0
P-стойност	P=0.0014		NS		P<0.001	
Средно време на преживяемост (месеци)	16.8	14.0	19.2	14.1	15.6	13.0
P-стойност	P=0.028		NS		P=0.041	

5FU – 5-флуороурацил

FA – фолинова киселина

NS – не е значимо

* - съгласно протоколът за анализ на популация.

По ежеседмичната схема честотата на тежка диария е 44.4% при пациентите, лекувани с иринотекан в комбинация с 5FU/FA и 25.6% при пациентите, лекувано само с 5FU/FA. Честотата на тежка неутропения (брой неутрофили <500 клетки/mm³) е 5.8% при пациенти, лекувани с иринотекан в комбинация с 5FU/FA и 2.4% при пациенти, лекувани само с 5FU/FA.

Освен това, средното време до дефинитивно влошаване на физическото състояние е значително по-дълго при групата на комбинираното лечение с иринотекан, отколкото в групата, лекувана само с 5FU/FA (p=0.046).



По време на проучванията от фаза III е оценено качеството на живот с въпросника EORTC QLQ-C30. Времето до дефинитивн влошаване настъпва по-късно при групите на иринотекан. Развитието на Общото здравно състояние/Качеството на живот, макар и незначително, е малко по-добро при групата на комбинирана терапия с иринотекан, което показва, че може да се достигне ефикасност на иринотекан в комбинация, без да се засяга качеството на живот.

В комбинация с цетуксимаб:

Ефикасността на комбинацията на цетуксимаб с иринотекан е проучена при две клинични изпитвания. На комбинирано лечение са подложени общо 356 пациенти с EGFR-експресивен колоректален рак, които наскоро са имали неуспешна терапия с иринотекан и при които физиологичното състояние по Карнофски е 60, но повечето от тях са с физическо състояние по Карнофски от 80.

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

IMCL CP02-9923: Това отворено проучване без контролна група изследва комбинирана терапия при 138 пациенти.

Данните за ефикасността, получени от тези проучвания, са обобщени на таблицата по-долу:

Проучване	N	ORR		DCR		PFS (months)		OS (months)	
		n(%)	95%CI	n(%)	95%CI	Media n	95% CI	Media n	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	5.6, 9.1

CI = интервал на сигурност, DCR = степен на контрол на болестта (пациенти с пълен отговор, частичен отговор или стабилно заболяване за най-малко 6 седмици), ORR = степен на обективен отговор (пациенти с пълен отговор или частичен отговор), OS = обща преживяемост, PFS = преживяемост без прогресиране

Ефикасността на комбинацията от цетуксимаб с иринотекан е по-голяма от тази на монотерапията с цетуксимаб по отношение на степента на обективния отговор (ORR), степента на контрол на болестта (DCR) и преживяемостта без прогресиране (PFS). При рандомизираното изпитване не са показали ефекти върху общата преживяемост (относителен риск 0.91, $p = 0.48$).



В комбинация с бевацизумаб:

При рандомизирано, двойно сляпо активно контролирано проучване от фаза III е преценен бевацизумаб в комбинация с иринотекан /5FU/FA като лечение от първа линия на метастатичен карцином на дебелото черво (Проучване AVF2107g). Допълването на бевацизумаб към комбинацията от иринотекан /5FU/FA води до статистически значимо увеличение на общата преживяемост. Клиничната полза, измерена от общата преживяемост, е наблюдавана при всички предварително определени подгрупи от пациенти, включително такива дефинирани по пол, възраст, физиологично състояние, местоположение на първичния тумор, брой на засегнати органи и продължителност на метастатичното заболяване. Обърнете се също към кратката характеристика на продукта за бевацизумаб. Резултатите за ефикасност от Проучване AVF2107g са обобщени в таблицата по-долу.

	AVF2107g	
	Клон 1 иринотекан/5FU/FA + плацебо	Клон 2 иринотека/5FU/FA + авастин ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Средно време (месеци)	15.6	20.3
95% доверителен интервал	14.29-16.99	18.46-24.18
Относителен риск ^b		0.660
p-стойност		0.00004
Преживяемост без прогресиране		
Средно време (месеци)	6.2	10.6
Относителен риск		0.54
p-стойност		<0.0001
Обща степен на отговор		
Степен (%)	34.8	44.8
95% CI	30.2-39.6	39.9-49.8
P-стойност		0.0036
Продължителност на отговора		
Средно време (месеци)	7.1	10.4
25-75 проценти (месеци)	4.7-11.8	6.7-15.0

^a 5 mg/kg всеки две седмици

^b във връзка с контролираната група



Фармакокинетични/фармакодинамични данни

Интензивността на главните проявления на токсичност, наблюдавани при иринотекан (напр. левконеутропения и диария) са свързани с експозицията (AUC) на основния лекарствен продукт и метаболита SN-38. Отбелязани са значими корелации между хематологичната токсичност (намаление на белите кръвни клетки и най-ниската стойност на неутрофилите) или интензивността на диарията и AUC стойностите за иринотека и метаболита SN-38 при монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

При проучване от фаза I при 60 пациенти със схема на дозиране от 30-минутна инфузия на 100 до 750 mg/m² на всеки три седмици, иринотекан показва двуфазен или трифазен елиминационен профил. Средният плазмен клирънс е 15 L/h/m², а обемът на разпределение при стационарно състояние (V_{ss}) е 157 L/m². Средното време на плазмен полуживот за първата фаза на трифазния модел е 12 минути, за втората фаза е 2.5 часа, а за крайната фаза полуживотът е 14.2 часа. SN-38 показва профил на двуфазно елиминиране със средна стойност на полуживот на крайното елиминиране от 13.8 часа. В края на инфузията при препоръчителната доза от 350 mg/m², средната пикова плазмена концентрация на иринотекан и SN-38 е 7.7 µg/ml и 56 ng/ml, респективно, а стойностите на средната площ под кривата (AUC) са съответно 34 µg.h/ml и 451 ng.h/ml. Наблюдавано е голямо разнообразие между индивидуалните пациенти при фармакокинетичните параметри на SN-38.

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ за иринотекан при 148 пациенти с метастатичен колоректален рак, лекувани по различни схеми и с различни дози при изпитванията от фаза II. Фармакокинетичните параметри, определени по три-камерния модел са подобни на тези, наблюдавани при проучванията от фаза I. Всички проучвания показват, че експозицията на иринотекан (CPT-11) и SN-38 се увеличава пропорционално с въведената доза от CPT-11; фармакокинетиката им не зависи от броя на предходните цикли и от схемата на въвеждане.

In vitro, свързването с плазмените протеини на иринотекан и SN-38 са приблизително 65% и 95%, респективно.

Проучванията на баланса на масата и метаболизма с ¹⁴C-маркирано лекарство показват, че повече от 50% от дозата иринотекан, въведена интравенозно се екскретира като непроменено лекарство, като 33% са чрез изпражненията, главно през жлъчката и 22% с урината.

Два метаболитни пъти са отговорни най-малко за 12% от дозата, за всеки от тях:

- хидролиза от карбоксилестераза в активен метаболит SN-38. SN-38 се елиминира главно чрез глюкуронидация и последваща жлъчна или бъбречна екскреция (по-малко от 0.5% от дозата иринотекан). SN-38 глюкуронид вероятно претърпява последваща хидролиза в червата.
- Цитрохром P450 3A ензимно-зависими окисления, водещи до отваряне на външния пиперидинов пръстен с образуването на APC (производно на аминопентановата киселина) и NPC (първично аминно производно) (вж. точка 4.5).

В плазмата непромененият иринотекан е най-много, следван от глюкуронид и SN-38. Само SN-38 има значимо цитотоксично действие.



Клирънсът на иринотекан намалява с около 40% при пациенти с билирубинемия между 1.5 и 3 пъти горната граница на нормата. При тези пациенти доза от 200 mg/m² иринотекан води до експозиция на лекарството в плазмата, сравнимо с това за доза от 350 mg/m² при пациенти с нормални чернодробни параметри.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Показано е обаче, че те нямат мутагенен потенциал по теста на Еймс.

При плъхове, третирани веднъж седмично в продължение на 14 седмици с максимална доза от 150 mg/m² (което е по-малко от половината на препоръчителната доза при хора), 91 седмици след края на третирането не са отчетени тумори, свързани с него.

Проведени са проучвания за токсичност на единична и неколнократна доза иринотекан при мишки, плъхове и кучета. Основният токсичен ефект е наблюдаван при хематопоеичната и лимфна системи. При кучета е докладвана късна диария с атрофия и фикална некроза на чревната лигавица. При кучета е наблюдавана също и алопеция.

Тежестта на тези ефекти е свързана с дозата и е обратима.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 списък на помощните вещества

Сорбитол E420

Млечна киселина

Натриев хидроксид и хлороводородна киселина (за коригиране на рН)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствени продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен онези, споменати в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 30 месеца

След отваряне: Съдържанието на флакона трябва да се употреби веднага след първото отваряне на флакона.

След отваряне: разтворът трябва да се използва веднага, защото не съдържа антибактериални консерванти. Ако отварянето и разреждането се извършват при строги асептични условия (напр. специална камера), разтворът трябва да се използва (да се извърши инфузията) веднага или в рамките на 24 часа, ако се съхранява при 2°-8°C след първоначалното му отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Флакони от концентрат на ИРИНОКСИН за инфузионни разтвори трябва да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се пази от светлина. Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.



За условията на съхранение на разрежения лекарствен продукт, виж точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

ИРИНОКСИН 40 mg: един стъклен флакон с кафяв цвят от 2 ml, с гумена запушалка и алуминиева капачка тип „flip-off” с полипропиленови пръстени.

ИРИНОКСИН 100 mg: един стъклен флакон с кафяв цвят от 5 ml, с гумена запушалка и алуминиева капачка тип „flip-off” с полипропиленови пръстени.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа с ИРИНОКСИН

Както и с другите антинеопластични агенти, трябва да се внимава при работа с ИРИНОКСИН. Разреждането трябва да се направи в асептични условия от обучен персонал в специално предназначено за това място. Трябва да се внимава да се избягва контакта с кожата и лигавиците.

Приготвяне на инфузионен разтвор

ИРИНОКСИН е предназначен за интравенозни инфузии само след разреждане преди въвеждането с препоръчаните разредители, или 0.9 % разтвор на натриев хлорид за инфузии или 5% разтвор на глюкоза. Асептичното изтегляне на необходимото количество от ИРИНОКСИН концентрат за разтвора от флакона се извършва с калибрирана спринцовка и се инжектира в 250 ml инфузионна торбичка или банка. Инфузионния разтвор трябва старателно да се размеси чрез ръчно въртене.

Ако във флаконите или след разреждането се появи утайка, продуктът трябва да се изхвърли, съгласно стандартните процедури за цитотоксични агенти.

Инструкции за защита при приготвянето на инфузионен разтвор от ИРИНОКСИН

1. Трябва да се използва защитна камера и защитни ръкавици, както и да се носи защитна престилка. Ако няма налична камера, трябва да се използват предпазни средства за устата и очите.
2. Отворени опаковки като инжекционни флакони и инфузионни банки, както и използвани абокати, спринцовки, катетри, тръби и остатъци от цитостатици трябва да се считат за опасни отпадъци и да се изхвърлят съгласно местните инструкции за работа с ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ.
3. В случай на изливане, да се следват инструкциите, дадени по-долу:
 - да се носи защитно облекло
 - счупените стъкла следва да се съберат и да поставят в съд за ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ
 - замърсените повърхности трябва да се измият обилно със студена вода.
 - измитите повърхности трябва след това да се подсушат старателно и материалите, използвани за подсушаване да се изхвърлят като ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ.
4. В случай на контакт с кожата на ИРИНОКСИН мястото трябва да се изплакне обилно с течаща вода, след това да се измие със сапун и вода. В случай на контакт с лигавици, мястото на контакт да се измие обилно с вода. Ако усетите дискомфорт, обърнете се към лекар.



5. В случай на контакт с очите на ИРИНОКСИН , да се измият обилно с вода. Веднага се обърнете към очен лекар.

Изхвърляне

Всичко, използвано при подготовката, въвеждането или по друг начин, които са били в контакт с ИРИНОКСИН , трябва да се изхвърли съгласно местните инструкции за работа с цитотоксични съединения.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów, Полша

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни съгласно националните изисквания

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни съгласно националните изисквания

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

