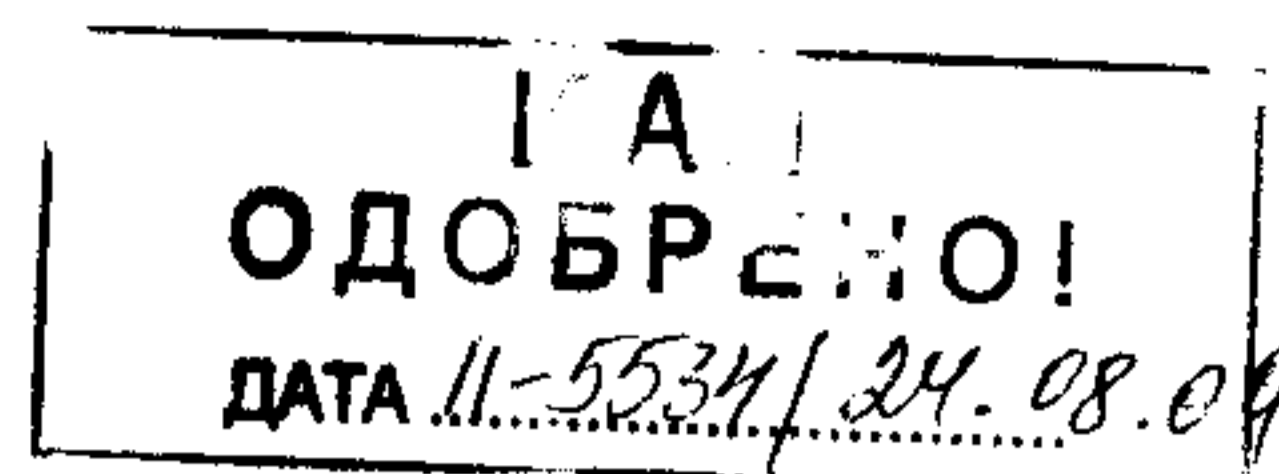


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иринотекан медак 20 mg/ml, концентрат за инфузионен разтвор
Irinotecan medac 20 mg/ml, concentrate for solution for infusion



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 20 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат (irinotecan hydrochloride trihydrate), които се равняват на 17,33 mg иринотекан.

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

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

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

Помощни вещества: Сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, жълт разтвор.

pH 3,0 – 3,8

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

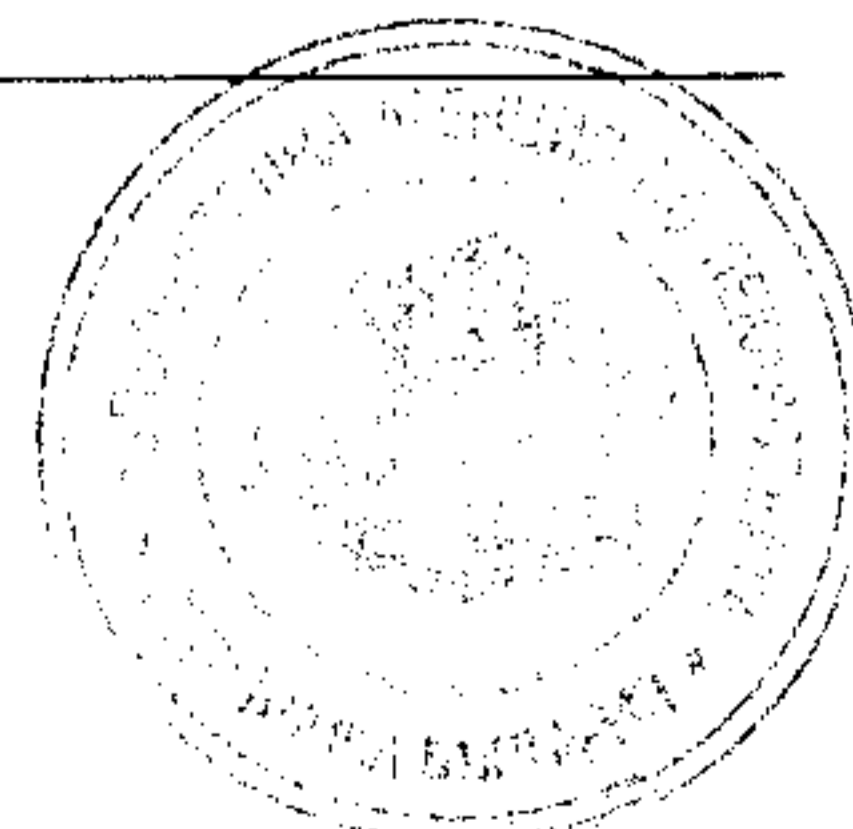
4.1 Терапевтични показания

Irinotecan medac е показан за лечение на пациенти с напреднал колоректален карцином

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

Irinotecan medac в комбинация с цетуксимаб е показан за лечение на пациенти с метастатичен колоректален карцином, който експресира рецептор за епидермалния растежен фактор (РЕРФ), след неуспех на включваща иринотекан цитотоксична терапия.

Irinotecan medac в комбинация с 5-флуороурацил, фолинова киселина и бевацизумаб е показан за лечение от първа линия на пациенти с метастатичен карцином на колона или ректума.



4.2 Дозировка и начин на приложение

За приложение само при възрастни. След разреждане, инфузионният разтвор на иринотекан трябва да се инфузира в периферна или централна вена.

Препоръчителна дозировка

При монотерапия (за вече лекувани пациенти):

Препоръчителната доза иринотекан е 350 mg/m², приложени под формата на интравенозна инфузия с продължителност от 30 до 90 минути на всеки 3 седмици (вж. точки 4.4 и 6.6)

При комбинирана терапия (за нелекувани преди това пациенти):

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

Иринотекан плюс 5-ФУ/ФК при схема с приложение на всеки 2 седмици:

Препоръчителната доза иринотекан е 180 mg/m², приложени веднъж на всеки 2 седмици под формата на интравенозна инфузия с продължителност от 30 до 90 минути, последвана от инфузия на фолинова киселина и 5-флуороурацил.

За дозировката и начина на въвеждане на едновременно прилагания цетуксимаб се обърнете към информацията за този лекарствен продукт. Обичайно се използва същата доза иринотекан като онази, приложена при последните цикли на предходния режим, включващ иринотекан. Иринотекан не трябва да се въвежда по-рано от 1 час след края на инфузията на цетуксимаб.

За дозировката и начина на въвеждане на бевацизумаб се обърнете към кратката характеристика на продукта с бевацизумаб.

Корекции на дозировката

Иринотекан трябва да се въвежда едва след като всички нежелани събития се възвърнат съответно до степен 0 или 1 по скалата за ОКТ на НОИ (Общи критерии за токсичност на Националния онкологичен институт на САЩ) и когато свързаната с лечението диария отшуми напълно.

При започване на следващ курс на лечение дозата на иринотекан и когато е приложимо – тази на 5-ФУ, трябва да бъде намалена в съответствие с най-тежката степен на нежеланите събития, наблюдавани при предходната инфузия. Лечението трябва да бъде отложено с 1 – 2 седмици, за да се даде възможност за възстановяване от свързаните с лечението нежелани събития.

Дозата на иринотекан и когато е приложимо – тази на 5-ФУ, трябва да бъде намалена с 15 – 20 % при проява на следните нежелани събития:

- Хематологична токсичност (неутропения от степен 4, фебрилна неутропения [неутропения от степен 3 – 4 и треска от степен 2 – 4], тромбоцитопения и левкопения [от степен 4]).
- Нехематологична токсичност (от степен 3 – 4).

Когато цетуксимаб се прилага в комбинация с иринотекан трябва да се следват препоръките за изменение на дозата на цетуксимаб, посочени в информацията за този лекарствен продукт.



За измененията на дозата на бевацизумаб когато той се прилага в комбинация с иринотекан/5-ФУ/ФК се обърнете към кратката характеристика на продукта с бевацизумаб.

Продължителност на лечението

Лечението с иринотекан трябва да продължи докато се наблюдава прогресия на заболяването или докато не се прояви неприемлива токсичност.

Особени популации

Пациенти с нарушена чернодробна функция

При монотерапия:

Началната доза иринотекан при пациентите с общо състояние ≤ 2 по СЗО трябва да се определя въз основа на кръвните нива на билирубин (до 3 пъти над горната граница на нормата [ГГН]). При такива пациенти с хипербилирубинемия и протромбиново време по-високо с 50 % клирънсът на иринотекан се забавя (вж. точка 5.2) и затова рискът от хематотоксичност е повишен. Затова при тази популация пациенти кръвната картина трябва да се изследва ежеседмично.

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

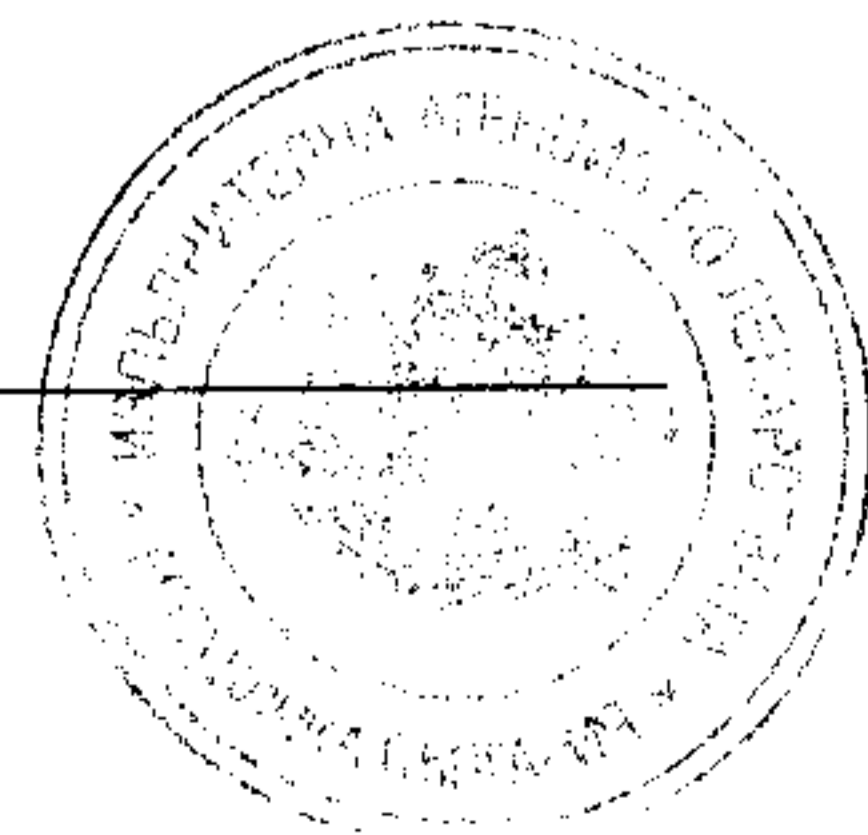
Няма данни при пациентите с чернодробно увреждане, лекувани с иринотекан в комбинация.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

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

Пациенти в напреднала възраст

При пациентите в напреднала възраст не са провеждани специални фармакокинетични проучвания. Дозата обаче трябва да се подбира внимателно при тази популация поради по-голямата честота на отслабени жизнени функции в нея. Тази популация изисква по-интензивно наблюдение (вж. точка 4.4).



4.3 Противопоказания

- Хронични възпалителни заболявания на червата и/или чревна непроходимост (вж. точка 4.4).
- Тежка свръхчувствителност към иринотекан хидрохлорид трихидрат или към някое от помощните вещества в Irinotecan medac.
- Бременност и кърмене (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Билирубин > 3 пъти над ГГН (вж. точка 4.4).
- Тежка костномозъчна недостатъчност.
- Общо състояние > 2 по СЗО.
- Едновременна употреба на жълт кантарион (вж. точка 4.5).

За допълнителните противопоказания на цетуксимаб или бевацизумаб се обърнете към информацията за тези лекарствени продукти.

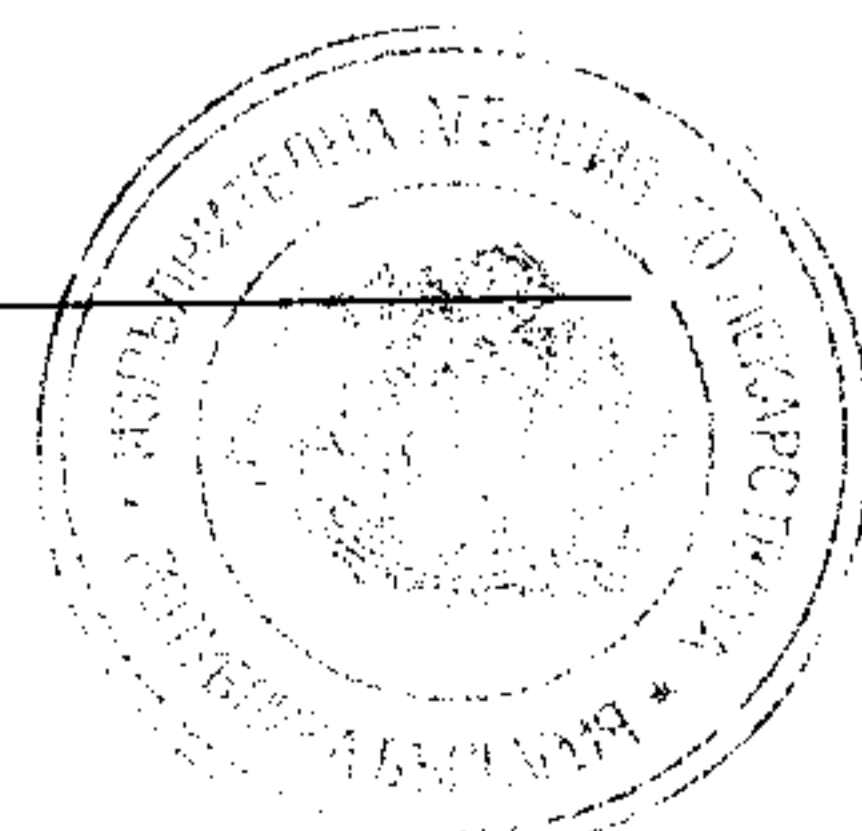
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на иринотекан се допуска само в здравни заведения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия, като той трябва да се въвежда единствено под контрола на лекар, квалифициран в приложението на противокарциномна терапия.

Предвид естеството и честотата на нежеланите събития, иринотекан трябва да се назначава единствено в следните случаи след преценка на очакваните ползи спрямо възможните терапевтични рискове:

- При рискови пациенти, особено такива с общо състояние = 2 по СЗО.
- В редките случаи, в които бъде преценено, че пациентите не биха спазвали препоръките относно лечението на нежеланите събития (нуждата от незабавно и продължително противодиарийно лечение, съчетано с прием на голямо количество течности при проява на диария от забавен тип). При такива пациенти се препоръчва строго наблюдение в болнични условия.

Когато иринотекан се прилага като монотерапия, той обикновено се назначава съгласно схемата с приложение на всеки 3 седмици. При пациенти, които се нуждаят от стриктно проследяване или при които съществува особено висок риск от възникване на тежка неутропения, може обаче да се обмисли схемата с ежеседмично приложение (вж. точка 5.1).



Диария от забавен тип

Пациентите трябва да бъдат запознати с риска от възникване на диария от забавен тип, която се проявява повече от 24 часа след приложението на иринотекан и по всяко време преди следващия цикъл на лечение. При монотерапията медианата на времето до поява на първите изпражнения с течна консистенция е на петия ден след инфузията на иринотекан. Пациентите трябва бързо да уведомят лекуващия си лекар при подобни прояви и незабавно да започнат съответно лечение.

Рискът от диария е повишен при пациенти, на които вече е провеждана радиотерапия в областта на корема/таза, при онези с хиперлевкоцитоза към началото на лечението, при онези с общо състояние ≥ 2 по СЗО и при жените. Ако не бъде лекувана правилно, диарията може да се окаже животозастрашаваща, особено ако е съпроводена от неутропения.

С появата на първите изпражнения с течна консистенция пациентът трябва да започне да приема големи количества напитки със съдържание на електролити като незабавно трябва да се започне противодиарийно лечение. То трябва да бъде назначено от здравното заведение, в което е бил приложен иринотекан. След изписването от болницата пациентите трябва да се снабдят с назначените лекарствени средства, за да могат да започнат лечение на диарията при нейната поява. Освен това те трябва да уведомят своя лекуващ лекар или здравното заведение, което прилага лечението с иринотекан, когато/ако се прояви диария.

Препоръчаното понастоящем противодиарийно лечение се състои във високи дози лоперамид (4 mg на първия прием и по 2 mg на всеки 2 часа след това). Това лечение трябва да продължи до изтичане на 12 часа след последните изпражнения с течна консистенция и не трябва да бъде променяно. В никакъв случай лоперамид не трябва да се прилага в посочените дози за повече от 48 последователни часа поради риска от развитие на паралитичен илеус, нито пък в продължение на по-малко от 12 часа.

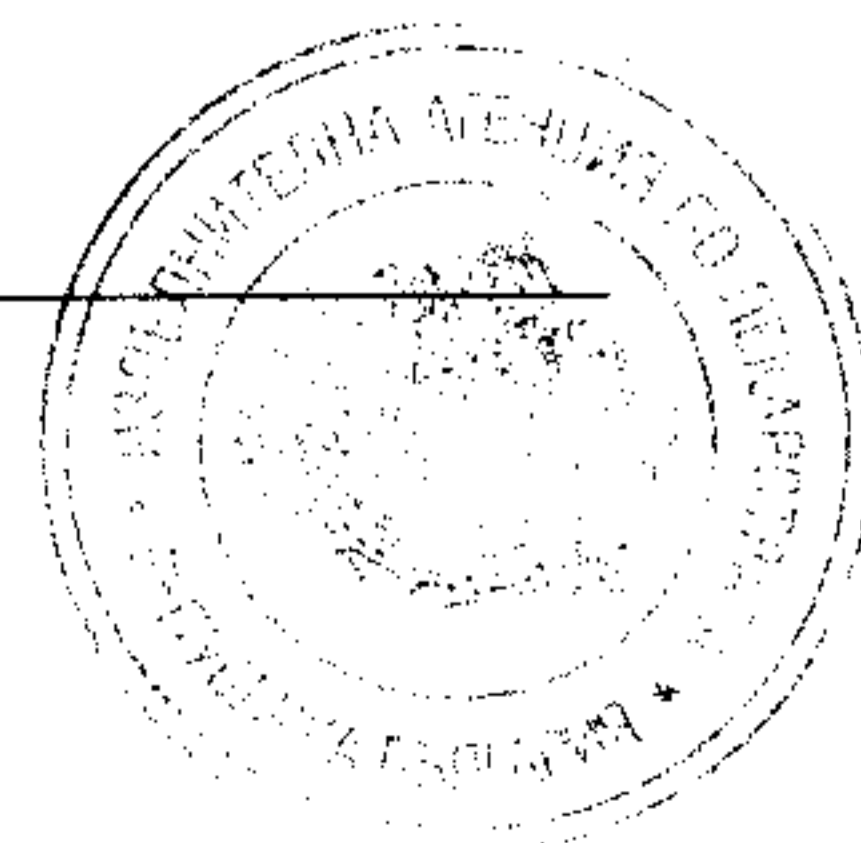
Когато диарията е съпроводена от тежка неутропения (общ брой неутрофили < 500 клетки/ mm^3), в допълнение на противодиарийното лечение профилактично трябва да бъде приложен широкоспектърен антибиотик.

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

- диария, съпроводена от треска
- тежка диария (която налага интравенозна рехидратация)
- диария, която продължава повече от 48 часа след започване на лечение с високи дози лоперамид.

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

При изпиталите тежка диария пациенти се препоръчва намаляване на дозата при следващите цикли на лечение (вж. точка 4.2).



Кръвна картина

В хода на лечението с иринотекан се препоръчва ежеседмично изследване на пълната кръвна картина. Пациентите трябва да бъдат запознати с риска от възникване на неутропения и значението на треската. Фебрилната неутропения (телесна температура > 38 °C и общ брой неутрофили ≤ 1000 клетки/ mm^3) подлежи на спешно лечение с широкоспектърни интравенозни антибиотици в болнични условия.

При изпиталите тежки промени в кръвната картина пациенти се препоръчва намаляване на дозата при следващите приложения (вж. точка 4.2).

При пациентите с тежка диария е налице повишен риск от инфекции и хематологична токсичност. При тях трябва да се изследва пълната кръвна картина.

Пациенти с понижена активност на уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансферазата (UGT1A1)

UGT1A1 обезврежда SN-38 до глюкуронид на SN-38. При лицата с вродена недостатъчност на UGT1A1 (синдром на Crigler-Najjar тип 1 и тип 2 или лица, хомозиготни по отношение на алел UGT1A1*28 [синдром на Gilbert]) е налице повишен риск от прояви на токсичност вследствие приложението на иринотекан. При такива пациенти трябва да се обмисли прилагане на по-ниска първоначална доза.

Увреждане на черния дроб

Към началото на лечението и преди всеки цикъл на лечение трябва да се извършват изследвания на чернодробната функция.

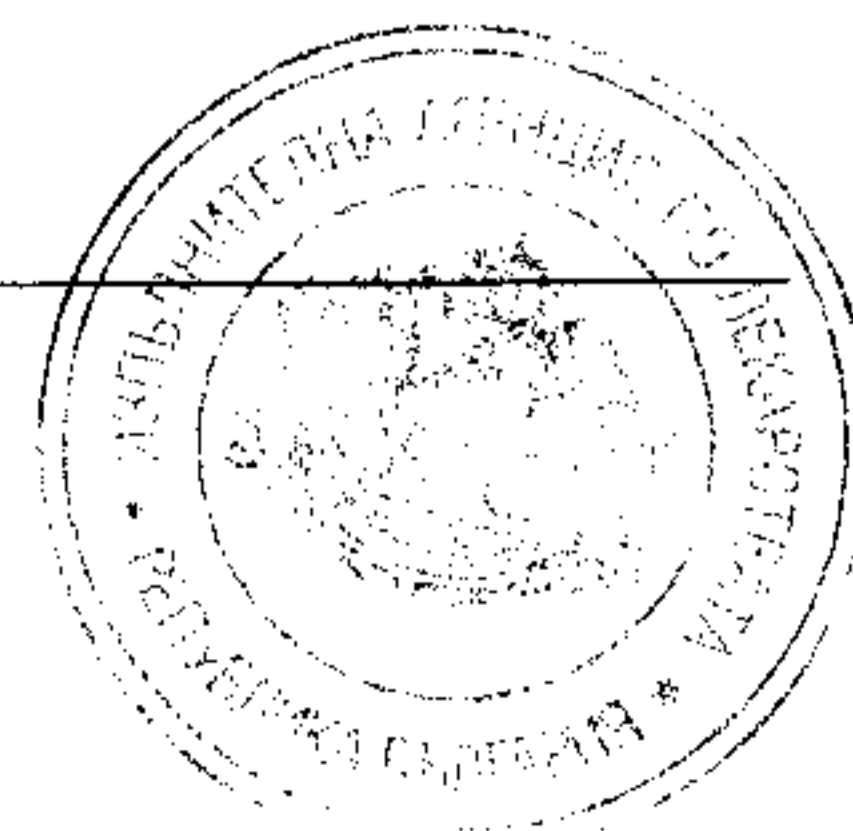
При пациентите с билирубин в диапазона от 1,5 до 3 пъти над ГГН трябва да се извършва ежеседмично изследване на пълната кръвна картина поради забавянето на клирънса на иринотекан (вж. точка 5.2), с което се повишава рискът от възникване на хематотоксичност при тази популация. За пациентите с билирубин > 3 пъти над ГГН, вижте точка 4.3.

Гадене и повръщане

Преди всяко прилагане на иринотекан се препоръчва профилактично лечение с антиеметици. Гадене и повръщане се съобщават често. Пациентите с повръщане, съпроводено от диария от забавен тип, трябва да бъдат спешно хоспитализирани.

Остър холинергичен синдром

При проява на остър холинергичен синдром (определен като диария от ранен тип и различни други симптоми, като например изпотяване, колики, сълзотечение, миоза и повишено слюноотделяне) трябва да бъде приложен атропинов сулфат (0,25 mg подкожно), освен ако не е клинично противопоказан (вж. точка 4.8). При пациентите с астма трябва да се подхожда с повишено внимание. При пациентите, изпитали остър и тежък холинергичен синдром, се препоръчва профилактично прилагане на атропинов сулфат при следващите инфузии на иринотекан.



Респираторни нарушения

По време на лечението с иринотекан нечесто се наблюдава интерстициална белодробна болест, която се проявява като белодробни инфилтрати. Това заболяване може да доведе до смъртен изход. Рисковите фактори, вероятно свързани с развитието на интерстициална белодробна болест, включват употребата на пневмотоксични лекарствени средства, лъчева терапия и левкоцитни растежни фактори. Пациентите с рискови фактори трябва да бъдат стриктно наблюдавани за симптоми от страна на дихателната система преди и по време на лечението с иринотекан.

Пациенти в напреднала възраст

Поради по-голямата честота на отслабени жизнени функции, особено на отслабена чернодробна функция, сред пациентите в напреднала възраст, изборът на доза иринотекан при тази популация трябва да бъде извършван с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Пациенти с чревна непроходимост

Пациентите не трябва да бъдат лекувани с иринотекан до отстраняване на чревната непроходимост (вж. точка 4.3).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Сред тази популация не са провеждани проучвания (вж. точки 4.2 и 5.2).

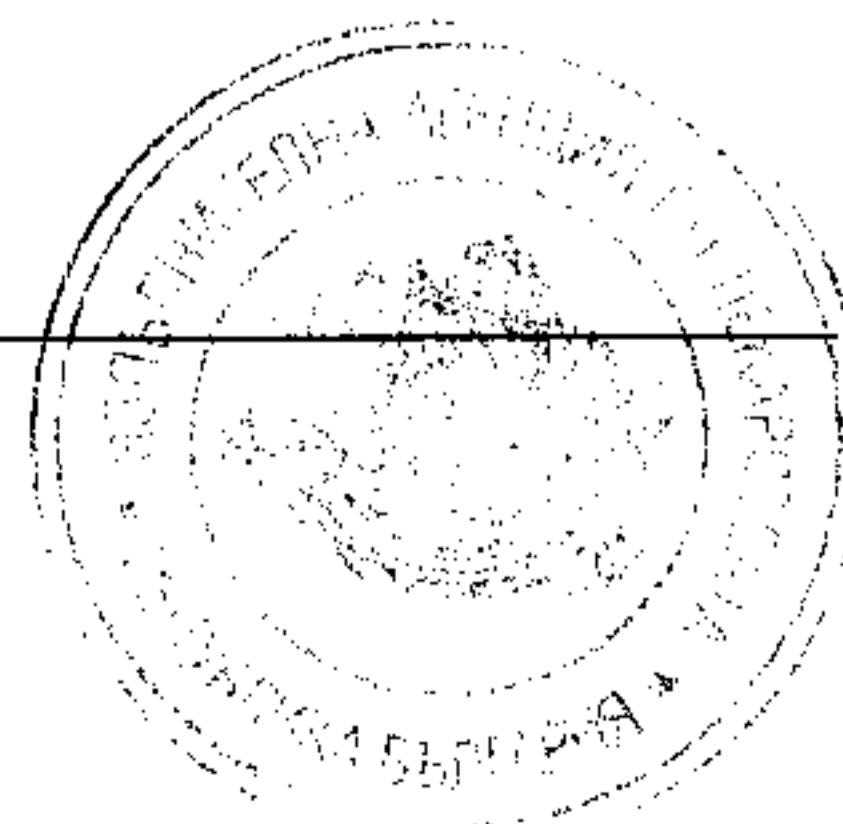
Други

Тъй като настоящият лекарствен продукт съдържа сорбитол, пациентите с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост не трябва да използват това лекарствено средство.

При пациенти, изпитали епизоди на обезводняване вследствие на диария и/или повръщане или на сепсис, се наблюдават нечести случаи на бъбречна недостатъчност, хипотония или циркулаторна недостатъчност

Трябва да се използва контрацепция по време на и до най-малко 3 месеца след лечението (вж. точка 4.6).

Едновременното приложение на иринотекан със силен инхибитор (напр. кетоконазол) или активатор (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион) на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) може да доведе до промени в метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не могат да бъдат изключени взаимодействия между иринотекан и нервно-мускулните блокери. Тъй като иринотекан притежава антихолинестеразна активност, нервно-мускулните блокиращи ефекти на суксаметоний могат да бъдат удължени, а нервно-мускулната блокада вследствие на недеполяризиращите средства може да бъде неутрализирана.

Няколко проучвания демонстрират, че едновременното приложение на активиращи СYP3A противогърчови средства (напр. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) води до понижена експозиция на иринотекан, SN-38 и глюкуронида на SN-38, както и до отслабени фармакодинамични ефекти. Ефектите на тези противогърчови средства се изразяват в понижение от 50 % или повече на площта под кривата (AUC) за SN-38 и глюкуронида на SN-38. Освен активирането на ензимите на цитохром P450 3A, засиленото глюкурониране и повишената билиарна екскреция може би играят известна роля при понижаването на експозицията на иринотекан и неговите метаболити.

Едно проучване демонстрира, че едновременното приложение на кетоконазол води до понижение от 87 % на AUC за основния оксидативен метаболит APC и до повишение от 109 % на AUC за SN-38 спрямо самостоятелното приложение на иринотекан.

Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарствени средства, за които е известно, че инхибират (напр. кетоконазол) или активират (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) лекарствения метаболизъм посредством СYP3A4. Едновременното приложение на иринотекан с инхибитор/активатор на този метаболитен път може да доведе до промени в метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

При малкомащабно фармакокинетично проучване ($n = 5$), при което иринотекан в доза 350 mg/m^2 се прилага едновременно с жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) в доза 900 mg, се наблюдава понижение от 42 % в плазмените концентрации на активния метаболит на иринотекан – SN-38. Жълтият кантарион понижава плазмените нива на SN-38. Следователно жълт кантарион не трябва да се прилага едновременно с иринотекан (вж. точка 4.3).

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

Няма данни профилът на безопасност на иринотекан да се повлиява от цетуксимаб или обратно.

При едно проучване концентрациите на иринотекан сред пациентите, приемащи иринотекан/5-ФУ/ФК самостоятелно, са сходни с тези сред пациентите, които ги приемат в комбинация с бевацизумаб. Концентрациите на SN-38 – активния метаболит на иринотекан, са анализирани при подгрупа пациенти (по около 30 за лъч на лечение). Концентрациите на SN-38 са средно с 33 % по-високи при пациентите, които приемат иринотекан/5-ФУ/ФК в комбинация с бевацизумаб, спрямо самостоятелното приложение на иринотекан/5-ФУ/ФК. Поради високата вариабилност между отделните пациенти и ограниченото пробовземане не е ясно дали наблюдаваното повишение в нивата на SN-38 се дължи на бевацизумаб. Налице е слабо увеличение в честотите на нежелани събития като диария и левкопения. За пациентите, приемащи иринотекан/5-ФУ/ФК в комбинация с бевацизумаб, се съобщават повече намалявания на дозата.



При пациентите, които развият тежка диария, левкопения или неутропения при лечението с комбинация от бевацизумаб и иринотекан, дозата трябва да се измени съгласно посоченото в точка 4.2.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на иринотекан при бременни жени.

Доказано е, че иринотекан е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при зайци и плъхове. Затова иринотекан не трябва да се използва по време на бременност (вж. точки 4.3 и 4.4).

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал и мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението. Ако забременеят, жените трябва незабавно да уведомят своя лекуващ лекар (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

При лактиращи плъхове ^{14}C -иринотекан се открива в млякото. Не е известно дали иринотекан се екскретира с кърмата. Затова поради възможността от проява на нежелани реакции сред кърмачетата, кърменето трябва да бъде преустановено за периода на лечението с иринотекан (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

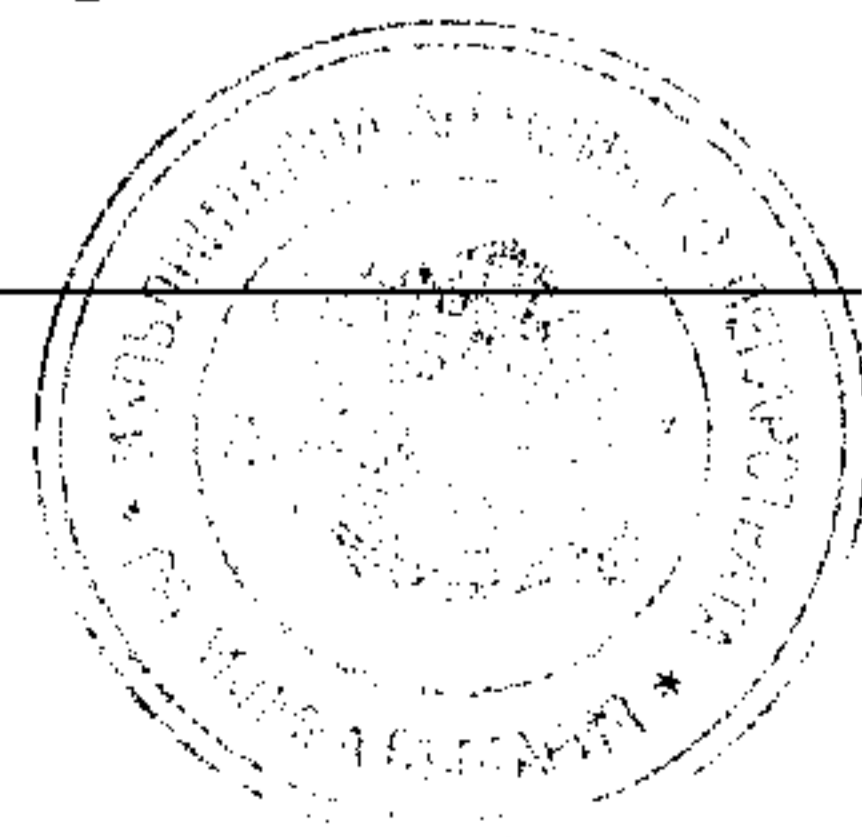
Пациентите трябва да бъдат предупредени относно вероятността от замайване и зрителни смущения, които могат да възникнат в рамките на 24 часа след прилагането на иринотекан, и да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, ако се проявят такива симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Описаните в настоящия раздел нежелани лекарствени реакции се отнасят до иринотекан. Няма данни профилът на безопасност на иринотекан да се повлиява от цетуксимаб или обратно. При лечение с комбинацията с цетуксимаб допълнително се съобщават нежеланите лекарствени реакции, които се очакват при лечението с цетуксимаб (като например 88 % акнеподобен обрив). Затова се обърнете и към информацията за продуктите с цетуксимаб.

За информацията относно нежеланите реакции при лечението с бевацизумаб се обърнете към кратката характеристика на продуктите с бевацизумаб.

Следните нежелани реакции, които се считат за възможно или вероятно свързани с приложението на иринотекан, се съобщават от 765 пациенти при лечение с препоръчаната доза от 350 mg/m^2 под формата на монотерапия и от 145 пациенти, лекувани с иринотекан в комбинация с 5-ФУ/ФК при схема с приложение на всеки 2 седмици в препоръчаната доза от 180 mg/m^2 .



Най-честите ($\geq 1/10$) дозоограничаващи нежелани реакции при лечението с иринотекан са диария от забавен тип (проявява се след повече от 24 часа след въвеждането) и нарушения на кръвта, които включват неутропения, анемия и тромбоцитопения.

Често се наблюдава тежък, преходен, остър холинергичен синдром. Основните симптоми се определят като диария от ранен тип и различни други симптоми като коремни болки, конюнктивит, ринит, хипотония, вазодилатация, изпотяване, студени тръпки, общо неразположение, замайване, зрителни смущения, миоза, сълзотечение и повишено слюноотделяне, които се проявяват по време на вливането на инфузионния разтвор на иринотекан или в рамките на 24 часа след това. Тези симптоми отзвучават след прилагане на атропин (вж. точка 4.4).

Диария от забавен тип

При монотерапия:

Тежка диария се наблюдава при 20 % от пациентите, които следват препоръките за овладяване на диарията. При 14 % от подлежащите на оценка цикли се наблюдава тежка диария. Медианата на времето до поява на първите изпражнения с течна консистенция е на петия ден след инфузията на иринотекан.

При комбинирана терапия:

Тежка диария се наблюдава при 13,1 % от пациентите, които следват препоръките за овладяване на диарията. При 3,9 % от подлежащите на оценка цикли се наблюдава тежка диария.

Нарушения на кръвта

Неутропения

Неутропенията е обратима и некумулятивна. Медианата на деня до най-ниската стойност е 8 дни независимо дали е приложена монотерапия или комбинирана терапия.

При монотерапия:

Неутропения се наблюдава при 78,7 % от пациентите, като при 22,6 % от тях тя е тежка (общ брой неутрофили < 500 клетки/ mm^3). При 18 % от подлежащите на оценка цикли се наблюдава общ брой неутрофили $< 1\ 000$ клетки/ mm^3 , като при 7,6 % се наблюдава и общ брой неутрофили < 500 клетки/ mm^3 .

Пълно възстановяване обичайно се достига до 22-рия ден.

При 6,2 % от пациентите и при 1,7 % от циклите се съобщава треска с тежка неутропения.

Инфекциозни епизоди настъпват при около 10,3 % от пациентите (2,5 % от циклите) като при около 5,3 % от пациентите (1,1 % от циклите) те са придружени от тежка неутропения и водят до 2 смъртни изхода.

При комбинирана терапия:

Неутропения се наблюдава при 82,5 % от пациентите, като при 9,8 % от тях тя е тежка (общ брой неутрофили < 500 клетки/ mm^3).



При 67,3 % от подлежащите на оценка цикли се наблюдава общ брой неутрофили < 1 000 клетки/mm³, като при 2,7 % се наблюдава и общ брой неутрофили < 500 клетки/mm³.

Пълно възстановяване обичайно се достига в рамките на 7 – 8 дни.

При 3,4 % от пациентите и при 0,9 % от циклите се съобщава треска с тежка неутропения.

Инфекциозни епизоди настъпват при около 2 % от пациентите (0,5 % от циклите) като при около 2,1 % от пациентите (0,5 % от циклите) те са придружени от тежка неутропения и водят до 1 смъртен изход.

Анемия

При монотерапия:

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

При комбинирана терапия:

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

Тромбоцитопения

При монотерапия:

Тромбоцитопения (< 100 000 клетки/mm³) се наблюдава при 7,4 % от пациентите и при 1,8 % от циклите като 0,9 % от пациентите и 0,2 % от циклите са с \leq 50 000 клетки/mm³.

Почти всички пациенти се възстановяват до 22-рия ден.

При комбинирана терапия:

Тромбоцитопения (< 100 000 клетки/mm³) се наблюдава при 32,6 % от пациентите и при 21,8 % от циклите. Тежка тромбоцитопения (< 50 000 клетки/mm³) не се наблюдава.

След пускането на пазара се съобщава един случай на периферна тромбоцитопения с антитела срещу тромбоцитите.

Нежеланите лекарствени реакции са обобщени в таблицата по-долу съгласно честотата по MedDRA конвенцията. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много чести: \geq 1/10

Чести: \geq 1/100 до < 1/10

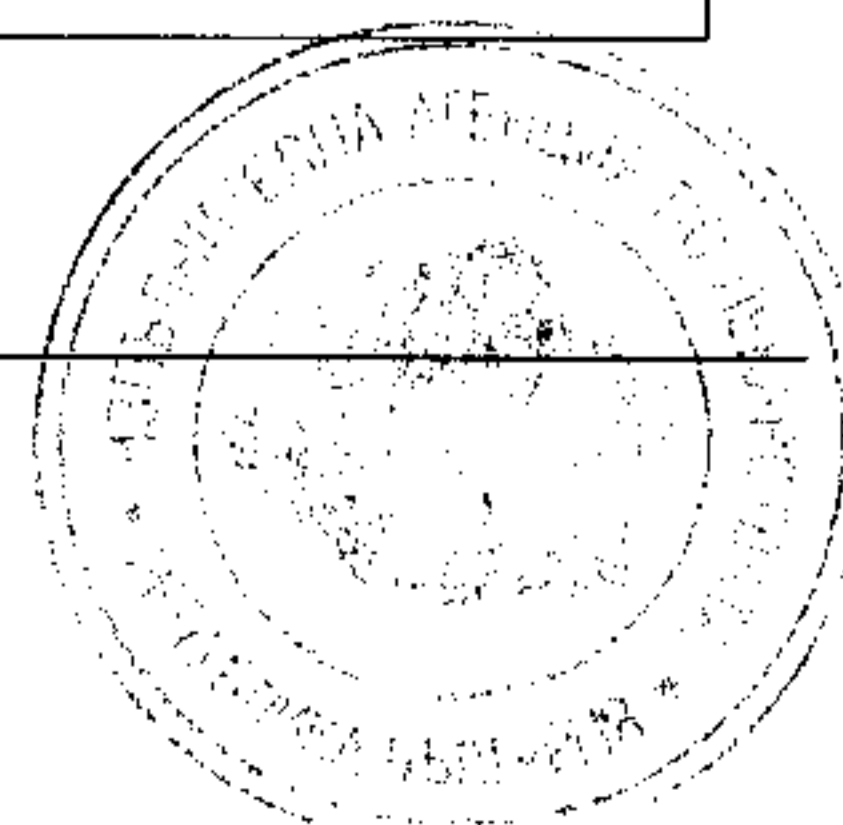
Нечести: \geq 1/1 000 до < 1/100

Редки: \geq 1/10 000 до < 1/1 000

Много редки: < 1/10 000, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



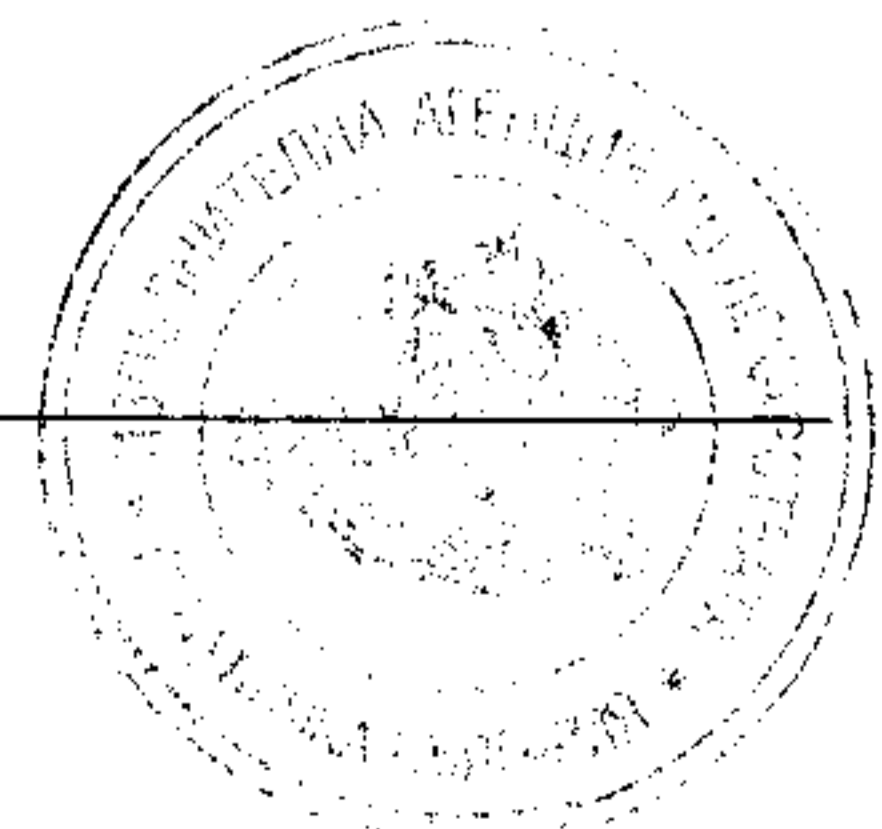
Органна система	
Честота	Нежелани лекарствени реакции
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	<ul style="list-style-type: none"> ● Тежка диария от забавен тип ● Тежко гадене и повръщане при монотерапия
Чести	<ul style="list-style-type: none"> ● Тежко гадене и повръщане при комбинирана терапия ● Епизоди на обезводняване (свързани с диария и/или повръщане) ● Запек, дължащ се на иринотекан и/или лоперамид
Нечести	<ul style="list-style-type: none"> ● Псевдомембранозен колит (един случай е доказан бактериологично: <i>Clostridium difficile</i>) ● Бъбречна недостатъчност, хипотония или сърдечно-циркулаторна недостатъчност вследствие на обезводняване, свързано с диария и/или повръщане ● Чревна непроходимост, илеус, кръвоизливи от стомашно-чревния тракт
Редки	<ul style="list-style-type: none"> ● Колит, включително тифлит, исхемичен и улцерозен колит ● Перфорация на червата ● Останалите леки явления включват анорексия, коремни болки и мукозит. ● Симптоматичен или асимптоматичен панкреатит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	<ul style="list-style-type: none"> ● Неутропения (обратима и некумулятивна) ● Анемия ● Тромбоцитопения при комбинирана терапия ● Инфекциозни епизоди при монотерапия
Чести	<ul style="list-style-type: none"> ● Фебрилна неутропения ● Инфекциозни епизоди при комбинирана терапия ● Инфекциозни епизоди вследствие на тежка неутропения, които водят до 3 смъртни изхода ● Тромбоцитопения при монотерапия
Много редки	<ul style="list-style-type: none"> ● Съобщен е един случай на периферна тромбоцитопения с антитела срещу тромбоцитите.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	<ul style="list-style-type: none"> ● Алоpecia (обратима)
Нечести	<ul style="list-style-type: none"> ● Леки кожни реакции
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	<ul style="list-style-type: none"> ● Треска при отсъствие на инфекция и без съпровождаща тежка неутропения при монотерапия
Чести	<ul style="list-style-type: none"> ● Треска при отсъствие на инфекция и без съпровождаща тежка неутропения при комбинирана терапия ● Тежък, преходен, остър холинергичен синдром (основните симптоми се определят като диария от ранен тип и различни други симптоми като коремни болки, конюнктивит, ринит, хипотония, вазодилатация, изпотяване, студени тръпки, общо неразположение, замайване, зрителни смущения, миоза, сълзотечение и повишено слюноотделяне) ● Астения
Нечести	<ul style="list-style-type: none"> ● Реакции на мястото на инфузията



Органна система	
Честота	Нежелани лекарствени реакции
Изследвания	
Много чести	<ul style="list-style-type: none"> При комбинирана терапия – преходни повишения в нивата (от степен 1 и 2) на серумните трансаминази, алкалната фосфатаза или билирубина при отсъствието на прогресиращи чернодробни метастази.
Чести	<ul style="list-style-type: none"> При монотерапия – преходни и леки до умерени повишения в нивата на серумните трансаминази, алкалната фосфатаза или билирубина при отсъствието на прогресиращи чернодробни метастази. При комбинирана терапия – серумни нива на билирубин от степен 3 Преходни и леки до умерени повишения в серумните нива на креатинин
Редки	<ul style="list-style-type: none"> Хипокалиемия и хипонатриемия
Много редки	<ul style="list-style-type: none"> Повишения на амилазата и/или липазата
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	<ul style="list-style-type: none"> Интерстициална белодробна болест, която се проявява като белодробни инфилтрати Ефекти от ранен тип, като например диспнея
Нарушения на имунната система	
Нечести	<ul style="list-style-type: none"> Леки алергични реакции
Редки	<ul style="list-style-type: none"> Анафилактични/анафилактоидни реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	<ul style="list-style-type: none"> При пациенти със сепсис се наблюдават бъбречна недостатъчност, хипотония или сърдечно-циркулаторна недостатъчност.
Сърдечни нарушения	
Редки	<ul style="list-style-type: none"> Хипертония по време на инфузията или след нея
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Редки	<ul style="list-style-type: none"> Ефекти от ранен тип, като например мускулни контракции или крампи и парестезия
Нарушения на нервната система	
Много редки	<ul style="list-style-type: none"> Преходни разстройства на речта
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки	<ul style="list-style-type: none"> Синдром на туморолизата

4.9 Предозиране

При дози до около два пъти по-високи от препоръчаната лечебна доза има съобщения за предозиране, което може да бъде фатално. Най-сериозните нежелани реакции, които се съобщават, са тежка неутропения и тежка диария. Не е известен антидот за иринотекан. Трябва да се започне усилено общоукрепващо лечение за предотвратяване на обезводняването вследствие на диарията и с цел лечение на инфекциозните усложнения.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX19

Експериментални данни

Иринотекан е полусинтетично производно на камптотецин. Той е антинеопластично средство, което действа като специфичен инхибитор на ДНК топоизомераза I. В повечето тъкани се метаболизира от карбоксилестеразата до SN-38, за който е установено, че е по-активен от иринотекан в присъствието на пречистена топоизомераза I и по-цитотоксичен от иринотекан спрямо няколко клетъчни линии от миши и човешки тумори. Инхибирането на ДНК топоизомераза I под въздействието на иринотекан или SN-38 предизвиква образуване на едноверижни участъци по ДНК, които блокират репликационната "вилница" на ДНК и водят до цитотоксичност. Установено е, че тази цитотоксична активност зависи от времето и е специфична за S-фазата.

In vitro иринотекан и SN-38 не се разпознават в значима степен от Р-гликопротеин MDR и проявяват цитотоксична активност спрямо резистентни на доксорубин и винбластин клетъчни линии.

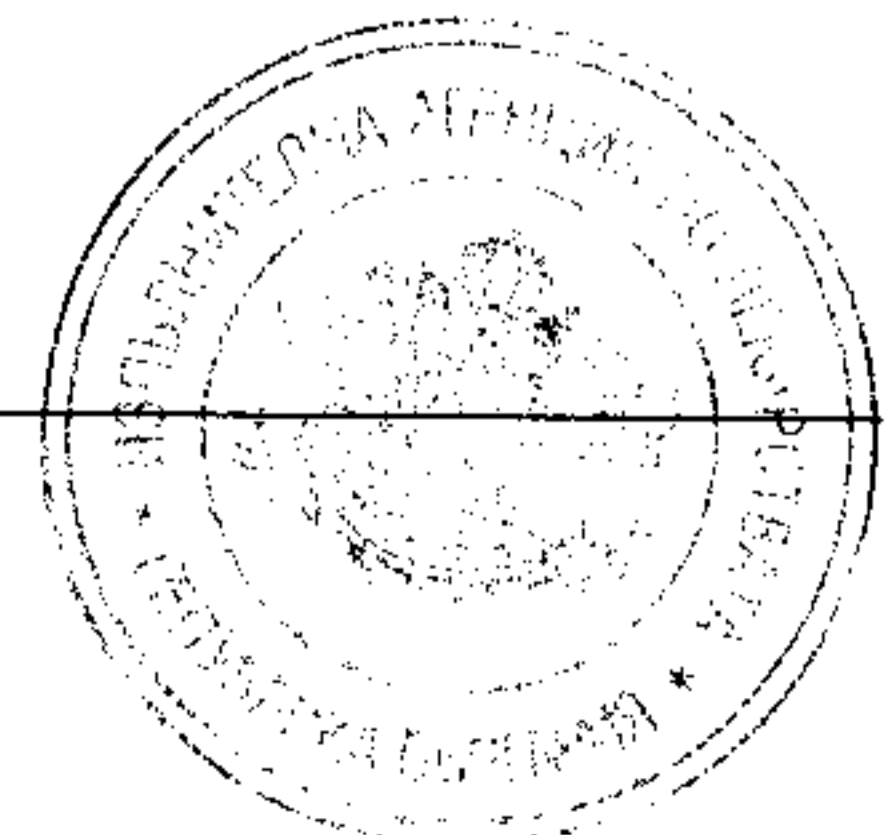
Освен това иринотекан има широка противотуморна активност *in vivo* спрямо миши туморни модели (аденокарцином РОЗ на ductus pancreaticus, аденокарцином MA16/C на млечната жлеза, аденокарциноми С38 и С51 на дебелото черво) и спрямо човешки ксеноприсадки (аденокарцином Со-4 на дебелото черво, аденокарцином Мх-1 на млечната жлеза, стомашни аденокарциноми ST-15 и ST-16). Иринотекан е активен и спрямо тумори, които експресират Р-гликопротеин MDR (резистентни на винкристин и доксорубин левкемии Р388).

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

Клинични данни

При монотерапия

Клиничните проучвания от фаза II/III са проведени сред повече от 980 пациенти с метастатичен колоректален карцином, неповлияли се от предходен режим с 5-ФУ, при схемата с приложение на всеки 3 седмици. Ефикасността на иринотекан е оценена при 765 пациенти с доказана прогресия при лечението с 5-ФУ към момента на включване в проучването.



Изпитвания от фаза III	Иринотекан спрямо най-добрата поддържаща грижа (НДПГ)			Иринотекан спрямо 5-флуороурацил (5-ФУ)		
	Иринотекан	НДПГ	Стойност на p	Иринотекан	5-ФУ	Стойност на p
Брой пациенти	183	90		127	129	
ПБП след 6 месеца (%)	НП	НП		33,5	26,7	0,03
Преживяемост след 12 месеца (%)	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Медиана на преживяемостта (месеци)	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351

ПБП = преживяемост без прогресия; НП = неприложимо

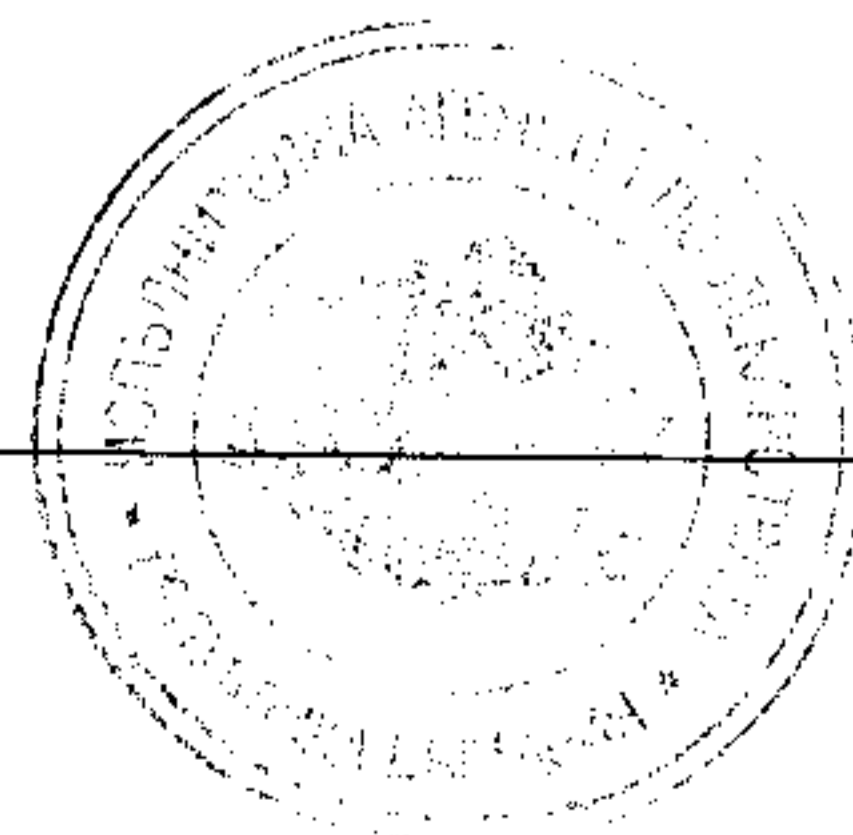
При проучванията от фаза II, проведени сред 455 пациенти при схемата с приложение на всеки 3 седмици, преживяемостта без прогресия след 6 месеца е 30%, а медианата на преживяемостта е 9 месеца. Медианата на времето до прогресия е 18 седмици.

Освен това са проведени несравнителни проучвания от фаза II сред 304 пациенти, лекувани при схема с ежеседмично приложение в доза от 125 mg/m², въведени под формата на интравенозна инфузия с продължителност 90 минути в 4 последователни седмици, последвани от 2 седмици почивка. При тези проучвания медианата на времето до прогресия е 17 седмици, а средната преживяемост – 10 месеца. При схемата с ежеседмично приложение при 193 пациенти в начална доза от 125 mg/m² се наблюдава профил на безопасност, сходен с този за схемата с приложение на всеки 3 седмици. Медианата на времето до поява на първите изпражнения с течна консистенция е 11-тия ден.

При комбинирана терапия

Сред 385 нелекувани пациенти с метастатичен колоректален карцином е проведено проучване от фаза III, при което те са лекувани по схема с приложение на всеки 2 седмици (вж. точка 4.2) или по схема с ежеседмично приложение. При схемата с приложение на всеки 2 седмици, на ден 1 въвеждането на иринотекан в доза 180 mg/m² веднъж на 2 седмици се следва от вливане на фолинова киселина (200 mg/m² под формата на двучасова интравенозна инфузия) и 5-флуороурацил (400 mg/m² под формата на интравенозен болус, последвани от 600 mg/m² под формата на 22-часова интравенозна инфузия). На ден 2 се въвеждат фолинова киселина и 5-флуороурацил в същите дози и по същите схеми. При схемата с ежеседмично приложение, въвеждането на иринотекан в доза 80 mg/m² се следва от вливане на фолинова киселина (500 mg/m² под формата на двучасова интравенозна инфузия) и след това – на 5-флуороурацил (2 300 mg/m² под формата на 24-часова интравенозна инфузия) за период от 6 седмици.

При изпитването на комбинираната терапия в двата гореописани режима, ефикасността на иринотекан е оценена при 198 лекувани пациенти.

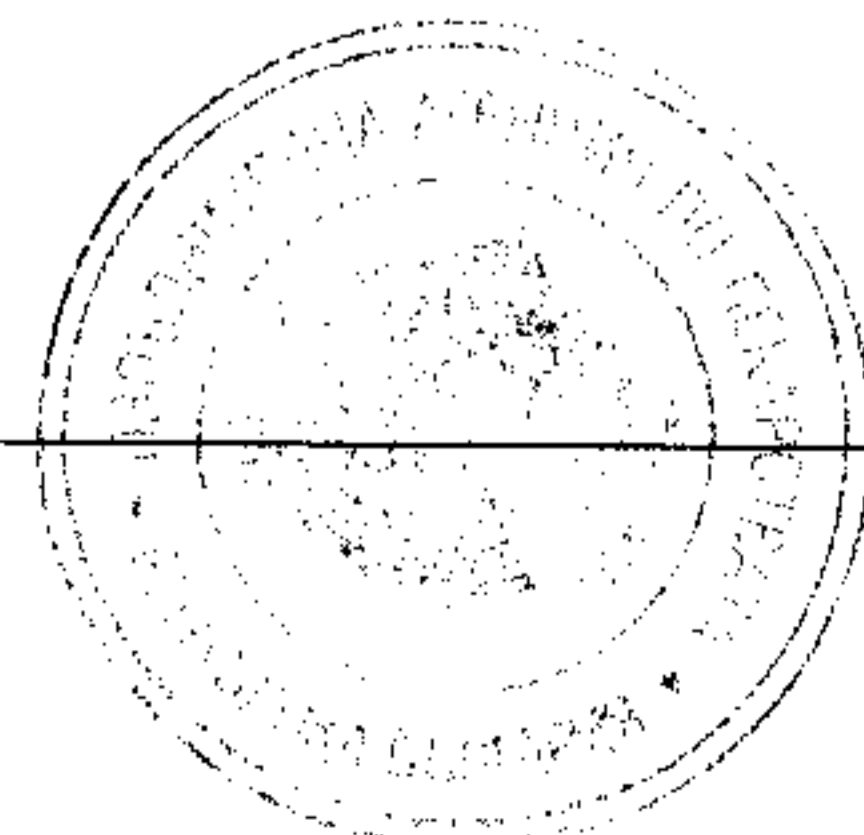


	Комбинирани режими (n = 198)		Схема с ежеседмично приложение (n = 50)		Схема с приложение на всеки 2 седмици (n = 148)	
	Иринотекан + 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ ФК	Иринотекан + 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ ФК	Иринотекан + 5-ФУ/ФК	5-ФУ/ ФК
Клиничен отговор (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Стойност на p	< 0,001		0,045		0,005	
Медиана на времето до прогресия (месеци)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Стойност на p	< 0,001		СН		0,001	
Медиана на продължителността на клиничния отговор (месеци)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Стойност на p	СН		0,043		СН	
Медиана на продължителността на клиничния отговор и стабилизацията (месеци)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Стойност на p	< 0,001		СН		0,003	
Медиана на времето до неуспех от лечението (месеци)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Стойност на p	0,0014		СН		< 0,001	
Медиана на преживяемостта (месеци)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Стойност на p	0,028		СН		0,041	

* съгласно популацията по протокола; 5-ФУ = 5-флуороурацил; СН = статистически незначимо; ФК = фолинова киселина

При схемата с ежеседмично приложение, честотата на тежка диария е 44,4 % при пациентите, лекувани с иринотекан в комбинация с 5-ФУ/ФК, и 25,6 % – при пациентите, лекувани със самостоятелно приложен 5-ФУ/ФК. Честотата на тежка неутропения (общ брой неутрофили < 500 клетки/mm³) е 5,8 % при пациентите, лекувани с иринотекан в комбинация с 5-ФУ/ФК, и 2,4 % – при пациентите, лекувани със самостоятелно приложен 5-ФУ/ФК.

Освен това медианата на времето до изявено влошаване на общото състояние е значително по-дълга при групата на лечение с комбинация на иринотекан, отколкото при групата, лекувана със самостоятелно приложен 5-ФУ/ФК (p = 0,046).



По време на това проучване от фаза III качеството на живот е оценено посредством въпросника EORTC QLQ-C30. Времето до изявено влошаване принципно настъпва по-късно в групите на лечение с иринотекан. Развитието на общото здравословно състояние/качеството на живот е малко по-добро, макар и не в статистически значима степен, при групата на комбинирана терапия с иринотекан, което показва, че ефикасността на иринотекан в комбинация може да бъде достигната без да се засяга качеството на живот.

В комбинация с цетуксимаб

Ефикасността на комбинацията от цетуксимаб с иринотекан е изследвана при две клинични проучвания. Комбинираната терапия приемат общо 356 пациенти с експресиращ РЕРФ метастатичен колоректален карцином, при които включваща иринотекан цитотоксична терапия наскоро е претърпяла неуспех и които имат общо състояние от минимум 60 % по Karnofsky, като повечето са с общо състояние ≥ 80 % по Karnofsky.

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

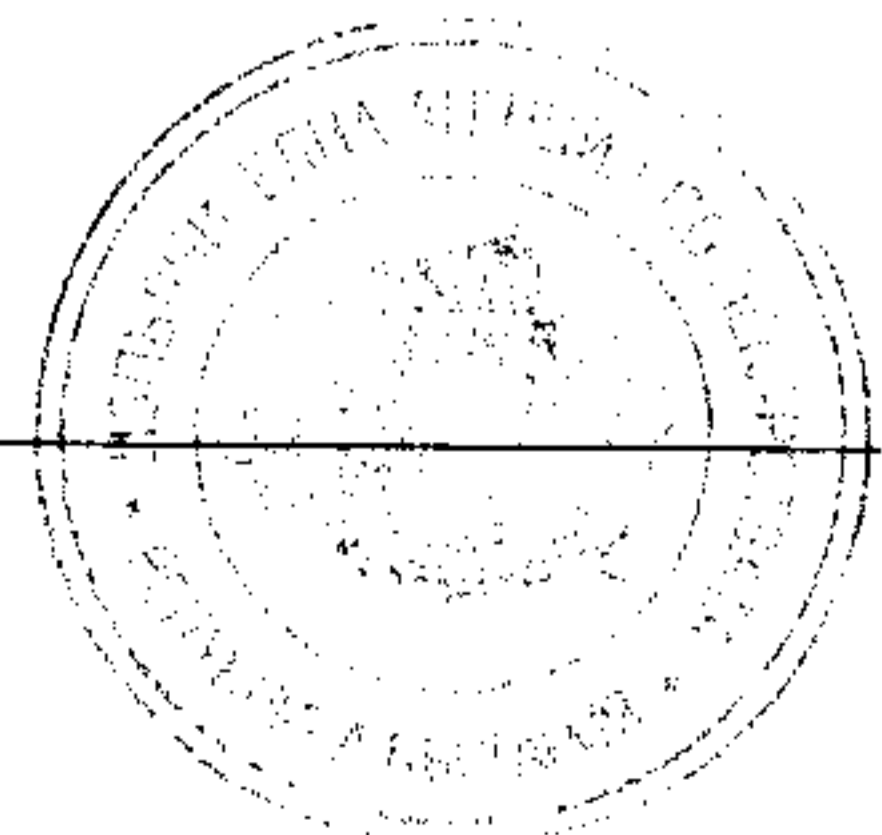
IMCL CP02-9923: Това еднолъчево, открито проучване изследва комбинираната терапия при 138 пациенти.

Данните относно ефикасността от тези проучвания са обобщени в таблицата по-долу.

Проучване	n	ОКО		СКЗ		ПБП (месеци)		ОП (месеци)	
		n (%)	95% ДИ	n (%)	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ
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

ДИ = доверителен интервал; ОКО = обективен клиничен отговор (пациенти с пълен клиничен отговор или частичен клиничен отговор); ОП = обща преживяемост; ПБП = преживяемост без прогресия; СКЗ = степен на контрол върху заболяването (пациенти с пълен клиничен отговор, частичен клиничен отговор или стабилно заболяване за период от най-малко 6 седмици)

Ефикасността на комбинацията от цетуксимаб с иринотекан е по-добра от тази на монотерапията с цетуксимаб по отношение на обективния клиничен отговор (ОКО), степента на контрол върху заболяването (СКЗ) и преживяемостта без прогресия (ПБП). Рандомизираното изпитване не демонстрира ефекти върху общата преживяемост (относителен риск 0,91, $p = 0,48$).

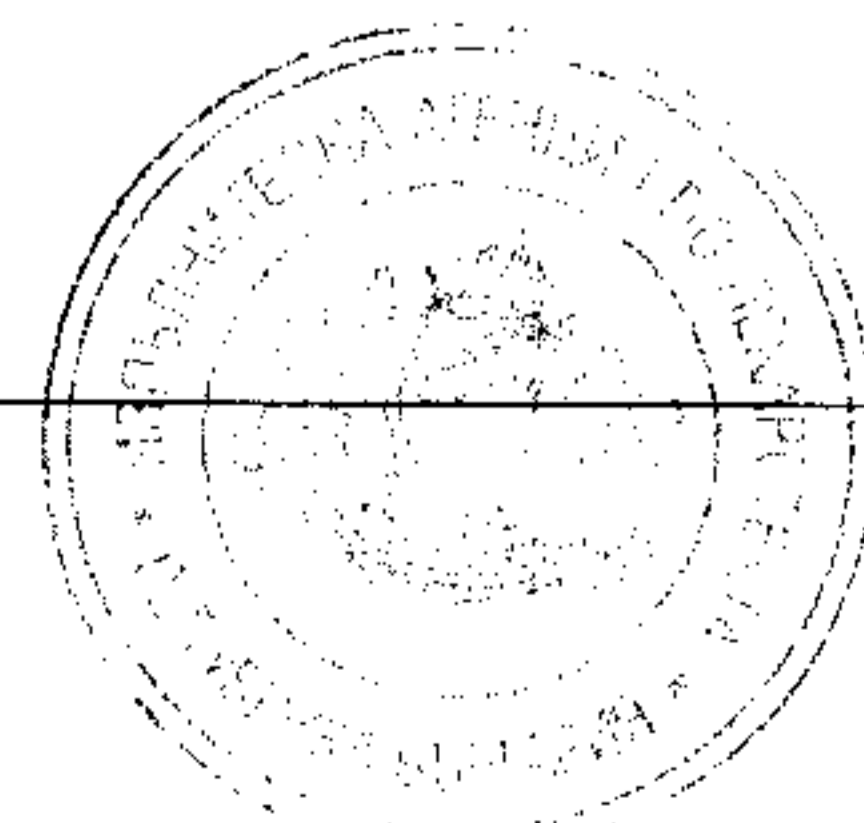


В комбинация с бевацизумаб

Рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с активен компаратор клинично изпитване от фаза III оценява бевацизумаб в комбинация с иринотекан/5-ФУ/ФК като лечение от първа линия на метастатичен карцином на колона или ректума (проучване AVF2107g). Добавянето на бевацизумаб към комбинацията от иринотекан/5-ФУ/ФК води до статистически значимо повишение на общата преживяемост. Клинична полза, измерена посредством общата преживяемост, се наблюдава при всички предварително зададени подгрупи пациенти, включително определените по възраст, пол, общо състояние, местоположение на първичния тумор, брой засегнати органи и продължителност на метастатичното заболяване. Обърнете се също към кратката характеристика на продукта с бевацизумаб. Резултатите относно ефикасността от проучване AVF2107g са обобщени в таблицата по-долу.

	Лъч 1 Иринотекан/5-ФУ/ФК/плацебо	Лъч 2 Иринотекан/5-ФУ/ФК/бевацизумаб ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
<i>Медианно време (месеци)</i>	15,6	20,3
<i>95% доверителен интервал</i>	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<i>Относителен риск^b</i>		0,660
<i>Стойност на p</i>		0,00004
Преживяемост без прогресия		
<i>Медианно време (месеци)</i>	6,2	10,6
<i>Относителен риск^b</i>		0,54
<i>Стойност на p</i>		< 0,0001
Общ клиничен отговор		
<i>Честота (%)</i>	34,8	44,8
<i>95% доверителен интервал</i>	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<i>Стойност на p</i>		0,0036
Продължителност на клиничния отговор		
<i>Медианно време (месеци)</i>	7,1	10,4
<i>25-ти – 75-ти процентил (месеци)</i>	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg на всеки 2 седмици; ^b Спрямо контролния лъч.



Фармакокинетични/Фармакодинамични данни

Интензивността на главните токсични явления, наблюдавани при лечението с иринотекан (напр. неутропения и диария), е свързана с експозицията (AUC) на изходното лекарство и неговия метаболит SN-38. Установяват се статистически значими корелации между хематологичната токсичност (понижаване на общия брой левкоцити и на общия брой неутрофили при най-ниската стойност) или интензивността на диарията и стойностите на AUC както за иринотекан, така и за неговия метаболит SN-38 при монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

При проучване от фаза I сред 60 пациенти на режим с приложение на 30-минутна интравенозна инфузия на 100 – 750 mg/m² на всеки 3 седмици, иринотекан демонстрира двуфазов или трифазов профил на елиминиране. Средният плазмен клирънс е 15 l/h/m², а обемът на разпределение в равновесно състояние (V_{ss}) е 157 l/m². Средният плазмен полуживот на първата фаза от трифазовия модел е 12 минути, на втората фаза – 2,5 часа, а полуживотът на крайната фаза е 14,2 часа. SN-38 демонстрира двуфазов профил на елиминиране със среден краен елиминационен полуживот от 13,8 часа. Към края на инфузията в препоръчаната доза от 350 mg/m², средните пикови плазмени концентрации на иринотекан и SN-38 са съответно 7,7 µg/ml и 56 ng/ml като средните стойности на площта под кривата (AUC) са съответно 34 µg·h/ml и 451 ng·h/ml. Като цяло за SN-38 се наблюдава голяма вариабилност между отделните лица по отношение на фармакокинетичните параметри.

При 148 пациенти с метастатичен колоректален карцином, лекувани с различни схеми на приложение и в различни дози при изпитванията от фаза II, е проведен популационен фармакокинетичен анализ. Фармакокинетичните параметри, изчислени с трикомпартиментния модел, са сходни с онези, наблюдавани при проучванията от фаза I. Всички проучвания демонстрират, че експозицията на иринотекан и SN-38 нараства пропорционално с увеличаване на приложената доза иринотекан. Тяхната фармакокинетика не зависи от броя на предходните цикли и от схемата на приложение.

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

Проучванията за баланса на масата и метаболизма, проведени с лекарство, маркирано с ¹⁴C, указват, че повече от 50 % от интравенозно въведената доза иринотекан се екскретира в непроменен вид като 33 % се екскретират с изпражненията предимно чрез жлъчката и 22 % – с урината.

Най-малко 12 % от дозата се екскретират по следните два метаболитни пътя:

- Хидролизиране от карбоксилестеразата до активния метаболит SN-38. SN-38 се елиминира предимно чрез глюкурониране и впоследствие – посредством жлъчна и бъбречна екскреция (по-малко от 0,5 % от дозата иринотекан). Най-вероятно след това глюкуронидът на SN-38 се хидролизира в червата.
- Зависимо от ензимите на цитохром P450 3A оксидиране, което води до разкъсване на външния пиперидинов пръстен с образуване на APC (производно на аминокетаноевата киселина) и NPC (производно на първичните амини) (вж. точка 4.5).



Иринотекан в непроменен вид е представен в най-голяма степен в плазмата, следван от АРС, глюкокурида на SN-38 и SN-38. Единствено SN-38 притежава значителна цитотоксична активност.

Клирънсът на иринотекан се понижава с около 40 % при пациентите с билирубинемия между 1,5 и 3 пъти над ГГН. При тези пациенти доза от 200 mg/m² иринотекан води до експозиция на лекарственото средство в плазмата, сравнима с тази, наблюдавана при въвеждането на доза от 350 mg/m² при пациенти с карцином, които имат нормални чернодробни параметри.

5.3 Предклинични данни за безопасност

За иринотекан и SN-38 е доказано, че са мутагенни *in vitro* при теста за хромозомни аберации върху яйчникови клетки от китайски хамстер, както и *in vivo* при микроядрения тест върху мишки. При теста на Ames обаче, те не показват мутагенен потенциал.

При плъхове, третирани веднъж седмично за период от 13 седмици с максимална доза от 150 mg/m² (което е по-малко от половината от препоръчаната за хора доза), на 91-вата седмица след края на третирането не се съобщават свързани с него тумори.

Проучванията с иринотекан за токсичност при еднократно и многократно прилагане са проведени върху мишки, плъхове и кучета. Основните токсични ефекти се наблюдават при хемопоетичната и лимфната система. При кучета се съобщава диария от късен тип, свързана с атрофия и огнищна некроза на чревната лигавица. При кучета се наблюдава и алоpecia. 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 (за коригиране на рН до 3,5)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

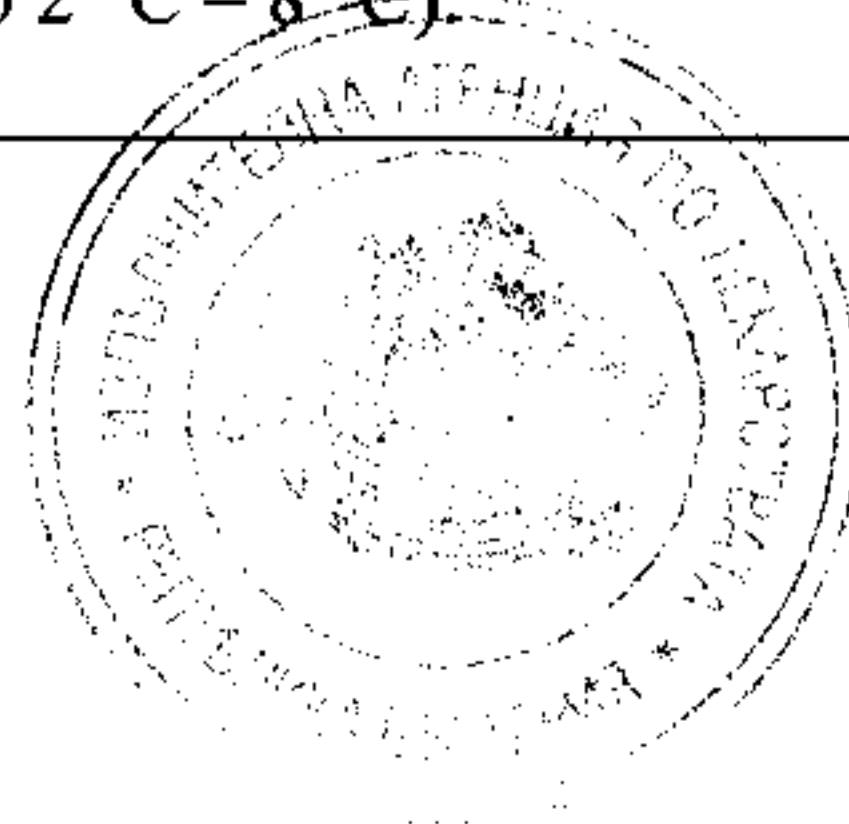
Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

Разреден лекарствен продукт (инфузионен разтвор)

След разреждане с 0,9 % разтвор на натриев хлорид или 5 % разтвор на декстроза, химическата и физическата стабилност е определена на не повече от 6 часа при стайна температура (около 25 °C) и изкуствено осветление или 48 часа – при съхранение в хладилник (около 2 °C – 8 °C).



От микробиологична гледна точка инфузионният разтвор трябва да бъде използван веднага. Ако не бъде използван веднага, за времето и условията на съхранение преди употреба отговаря потребителят като обичайно не трябва да се надхвърлят 6 часа при стайна температура или 24 часа, ако се съхранява при 2 °С – 8 °С, освен ако разреждането не е било извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Irinotecan medac 40 mg:

2-ml флакон от кафяво стъкло с капачка от бромобутилов каучук, покрита от вътрешната страна със слой от инертен флуорополимер. Опаковка, съдържаща един флакон.

Irinotecan medac 100 mg:

5-ml флакон от кафяво стъкло с капачка от бромобутилов каучук, покрита от вътрешната страна със слой от инертен флуорополимер. Опаковка, съдържаща един флакон.

Irinotecan medac 300 mg:

15-ml флакон от кафяво стъкло с капачка от бромобутилов каучук, покрита от вътрешната страна със слой от инертен флуорополимер. Опаковка, съдържаща един флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

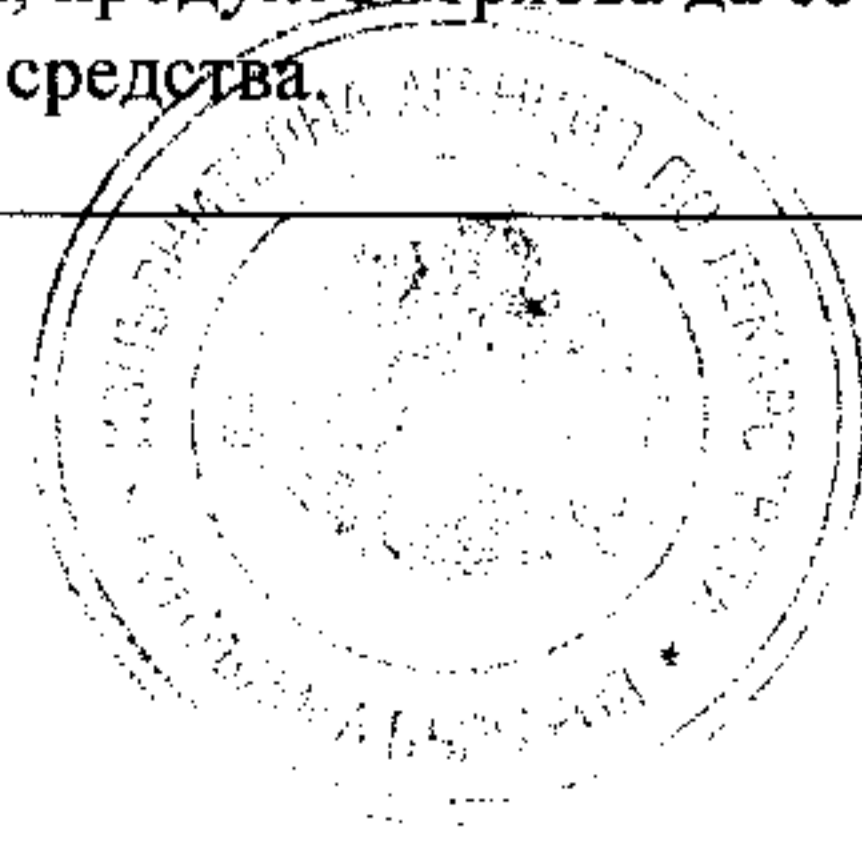
Както и при останалите антинеопластични средства, приготвянето и работата с Irinotecan medac трябва да се извършват с повишено внимание. Необходимо е да се използват очила, маска и ръкавици.

Ако Irinotecan medac концентрат за инфузионен разтвор или приготвеният инфузионен разтвор влезе в контакт с кожата, незабавно и щателно измийте с вода и сапун. Ако Irinotecan medac концентрат за инфузионен разтвор или приготвеният инфузионен разтвор влезе в контакт с лигавиците, незабавно промийте с вода.

Приготвяне на разтвора за интравенозно приложение

Както всички останали инжекционни лекарствени средства, инфузионният разтвор на Irinotecan medac трябва да се приготвя асептично (вж. точка 6.3).

Ако преди или след разреждането във флаконите се наблюдава утайка, продуктът трябва да се изхвърли съгласно стандартните процедури за работа с цитотоксични средства.



Като използвате асептична техника, изтеглете от флакона необходимото количество Irinotecan medac концентрат за инфузионен разтвор с калибрована спринцовка и го инжектирайте в инфузионен сак или бутилка от 250 ml, съдържаща или 0,9 % разтвор на натриев хлорид, или 5 % разтвор на декстроза. След това инфузионният разтвор трябва да се размеси щателно чрез завъртане на ръката.

Изхвърляне

Всички материали, използвани за разреждането и въвеждането, трябва да се изхвърлят съгласно стандартните процедури на здравното заведение за работа с цитотоксични средства.

За еднократна употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
20354 Hamburg
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

{Да се попълни.}

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

{Да се попълни.}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{Да се попълни.}

