

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Йовадолин 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Jovadolin 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

ОДОБР - 101

ДАТА П - 8093/10.03.2010

BY-20100163

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от концентрата съдържа 20 mg Иринотекан хидрохлорид трихидрат (*Irinotecan hydrochloride trihydrate*) еквивалентен на 17,33 mg/ml иринотекан.

Всеки флакон Йовадолин 2ml или 5ml съдържа съответно 40 mg или 100 mg Иринотекан хидрохлорид трихидрат.

Помощни вещества:

Сорбитол E420

Йовадолин флакони от 2ml съдържат 90mg Сорбитол.

Йовадолин флакони от 5ml съдържат 225mg Сорбитол.

Натрий

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Йовадолин е показан при лечението на пациенти с напреднал колоректален карцином:

- в комбинация с 5-флуороурацил и фолинова киселина при пациенти без предходна химиотерапия по повод напреднало заболяване,
- като монотерапия при пациенти, неповлияни от стандартен терапевтичен режим с 5-флуороурацил.
- Иринотекан в комбинация с цетуксимаб е показан за лечение на пациенти с метастатичен колоректален карцином, експресиращ рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), след неуспех на съдържаща иринотекан цитотоксична терапия.
- Иринотекан в комбинация с 5-флуороурацил, фолинова киселина и бевацизумаб е показан за лечение от първа линия при пациенти с метастазирал рак на дебелото черво или ректума.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За приложение само при възрастни. След разреждане, Йовадолин инфузионен разтвор трябва да се инфузира в периферна или централна вена.

Препоръчвана доза:

При монотерапия (за лекувани преди това пациенти):

Препоръчаната доза на иринотекан хидрохлорид трихидрат е 350 mg/m², приложена под формата на интравенозна инфузия с продължителност от 30-90- минути на всеки три седмици (вж. по-долу "Начин на приложение" и точка 4.4 и 6.6).

При комбинирана терапия (за нелекувани преди това пациенти):

Безопасността и ефикасността на иринотекан в комбинация с 5-флуороурацил (5FU) и фолинова киселина (FA) са определяни при следните терапевтични режими (вж. точка 5.1):

- Иринотекан плюс 5FU/FA в 2-седмичен режим

Препоръчаната доза на иринотекан хидрохлорид трихидрат е 180 mg/m² телесна повърхност, приложена веднъж на всеки 2 седмици под формата на интравенозна инфузия с продължителност на 30-90 минути, последвана от инфузия на фолинова киселина и 5-флуороурацил.



За дозировката и начина на приложение в комбинация с цетуксимаб, направете справка в продуктовата информация на този лекарствен продукт.

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

За дозировката и начина на приложение в комбинация с бевацизумаб, направете справка в кратката характеристика на продукта бевацизумаб.

Адаптация на дозата:

Иринотекан трябва да се прилага след подходящо възстановяване от всички нежелани лекарствени събития до степен 0 или 1 по скалата на NCI-CTC (Общи критерии за токсичност на Националния Онкологичен Институт) и когато свързаната с лечение-диария спре напълно.

При започването на следващия курс терапия при нужда дозата на Йовадолин и 5FU трябва да се намали в съответствие с най-тежката степен на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при предходното вливане. Лечението трябва да се отложи с 1 до 2 седмици, за да се позволи възстановяване от свързаните с лечението нежелани лекарствени реакции.

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

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

Препоръките за модификация на дозата на цетуксимаб при приложение в комбинация с иринотекан трябва да бъдат следвани съгласно продуктовата информация на този лекарствен продукт.

За модификацията на дозата на бевацизумаб при приложение в комбинация с Иринотекан/5FU/FA, направете справка в кратката характеристика на продукта бевацизумаб.

Продължителност на лечението:

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

Специални популации:

Пациенти с нарушена чернодробна функция:

При монотерапия: Нивата на кръвния билирубин (до 3 пъти горната граница на нормата (ГГН)) при пациенти с физическа годност 2 трябва да определят началната доза на Йовадолин. При пациентите с хипербилирубинемия и протромбиново време удължено с 50% спрямо изходната стойност клирънсът на иринотекан е понижен (вж. точка 5.2), в следствие на което риска от хематотоксичност е повишен. Следователно, при тази популация пациенти трябва да се провежда ежеседмично проследяване на пълната кръвна картина.

- При пациенти с билирубин до 1,5 пъти горната граница на нормата (ГГН), препоръчаната доза иринотекан хидрохлорид трихидрат е 350 mg/m²,
- При пациенти с билирубин от 1,5 до 3 пъти ГГН, препоръчаната доза иринотекан хидрохлорид трихидрат е 200 mg/m²,
- Пациентите с билирубин над 3 пъти ГГН не трябва да бъдат лекувани с иринотекан (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

Не са налични данни за пациенти 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 не са провеждани изследвания при тази популация. (Вж. точка 4.4 и точка 5.2)

Лица в напреднала възраст:

Не са провеждани специфични фармакокинетични изследвания при лица в напреднала възраст. Дозата обаче трябва да бъде внимателно подбрана поради по-голямата честота на



понижени биологични функции при тази популация. Тази популация изисква по-интензивно наблюдение (вж. точка 4.4).

Деца

Иринотекан не трябва да се използва при деца.

Начин на приложение

Иринотекан е цитотоксично лекарство, за информация относно разреждане, специални препоръки при унищожаване и друга работа, вж. точка 6.6.

Йовадолин не трябва се прилага като интравенозна болус инжекция или интравенозна инфузия за по-кратко от 30 минути или по-дълго от 90 минути.

Продължителност на лечението

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

4.3 Противопоказания

- Хронични възпалителни чревни заболявания и/или чревна обструкция (вж. точка 4.4).
- Анамнеза за тежка свръхчувствителност към иринотекан хидрохлорид трихидрат или към някоя от помощните съставки.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.4 и 4.6).
- Билирубин >3 пъти над ГГН (вж. точка 4.4).
- Тежка костномозъчна недостатъчност.
- Физическа годност по СЗО >2.
- Едновременна употреба с жълт кантарион (*St John's Wort*) (вж. точка 4.5)

За допълнителни противопоказания на цетуксимаб или бевацизумаб, направете справка в продуктовата информация на тези лекарствени продукти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на Йовадолин трябва да бъде ограничена до лечебни заведения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се извършва под контрол на лекар специалист в прилагането на противокарциномна терапия.

Като се има предвид вида и честотата на нежеланите лекарствени реакции, Йовадолин трябва да се назначава след преценка на ползата от него спрямо възможните терапевтични рискове в следните случаи:

- при пациенти с рисков фактор, особено такива с физическа годност по СЗО = 2.
- в редките случаи, когато се прецени, че пациентите няма да спазват препоръките относно справянето контрола на нежеланите лекарствени реакции (необходимост от незабавно и продължително противодиарийно лечение, съчетано с прием на голямо количество течности при започването на късната диария). При подобни пациенти се препоръчва лечение в болнични условия.

Когато Йовадолин се използва под формата на монотерапия, той обикновено се назначава съгласно 3-седмичната схема на дозиране. При пациенти, нуждаещи се от по-внимателно проследяване или при такива, изложени на особено висок риск от тежка неутропения, обаче, може да се обмисли схема на ежеседмично дозиране (вж. точка 5.1).

Късна диария

Пациентите трябва да са наясно с риска от късна диария, явяваща се след повече от 24 часа след прилагане на иринотекан и по всяко време преди следващия цикъл на вливане на иринотекан монотерапия средното време на поява на първото течно изхождане е на 5 ден след вливането на иринотекан хидрохлорид трихидрат. Пациентите трябва бързо да уведомят своя лекар за случилото се и незабавно да започнат подходящо лечение.

Пациенти с повишен риск от диария са такива, които преди това са били подложени на абдоминална/пелвисна лъчетерапия, пациенти с първоначална левкоцитоза, такива



физическа годност ≥ 2 и жени. Ако не се лекува правилно, диарията може да бъде животозастрашаваща особено ако пациентът е същевременно и с неутропения. Още при появата на първите течни изпражнения пациентът трябва да започне да пие големи количества напитки, съдържащи електролити и трябва незабавно да се започне подходяща противодиарийна терапия. Противодиарийната терапия се предписва от лечебното заведение, в което се провежда лечението с иринотекан хидрохлорид трихидрат. След изписване от болница пациентът трябва да си набави предписаните лекарства, за да лекува диарията веднага щом започне. Освен това, той трябва да уведоми лекуващия си лекар или заведението, в което го лекуват с иринотекан хидрохлорид трихидрат, когато/ако се появи диария.

Препоръчаната в момента противодиарийна терапия се състои от високи дози лоперамид (4 mg на първия прием, след което 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 прилага в продължение на повече от 48 последователни часа в споменатата дозировка, поради опасност от паралитичен илеус, нито да се прилага в продължение на по-малко от 12 часа.

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

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

- Диария съчетана с повишена температура,
- Тежка диария (налагаща 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 при пациенти, които са имали късна диария при предишни цикли на вливане.

При пациенти, получили тежка диария, се препоръчва намаляване на дозата при следващите цикли на вливане (вж. точка 4.2).

Хематология

По време на лечение с иринотекан се препоръчва ежеседмично изследване на пълна кръвна картина. Пациентите трябва да са наясно с опасността от риска за неутропения и с важността на повишената температура. Фебрилна неутропения (температура $> 38^\circ\text{C}$ и брой на неутрофилите ≤ 1000 клетки/ mm^3) трябва спешно да се лекува в болнична обстановка с широкоспектърни интравенозни антибиотици.

При пациенти с тежки хематологични нарушения се препоръчва дозата да се намали при следващите вливания (вж. точка 4.2).

Налице е увеличен риск от инфекции и хематотоксичност при пациенти с тежка диария. При пациентите с тежка диария трябва да се изследва пълна кръвна картина.

Чернодробно увреждане

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

Трябва да се провежда ежеседмично проследяване на пълната кръвна картина при пациентите с билирубин между 1,5 и 3 пъти ГГН, поради намаления клирънс на иринотекан (вж. точка 5.2) и по този начин повишен риск от хематотоксичност при тази популация.

Иринотекан не трябва да се прилага на пациенти с билирубин > 3 пъти ГГН (вж. точка 4.3).

Гадене и повръщане

Преди всяко приложение иринотекан се препоръчва профилактична терапия с антиеметични средства. Често се съобщава за гадене и повръщане. Пациенти с повръщане, придружено от късна диария, трябва да се хоспитализират за лечение възможно най-скоро.

Остър холинергичен синдром

Ако се появи остър холинергичен синдром (дефиниран като ранна диария и съвкупност от други симптоми като изпотяване, абдоминални крампи, лакримация, миоза и саливация),



трябва да се направи атропин сулфат (250 микрограма подкожно) освен при клинични противопоказания (вж. точка 4.8). При пациенти с астма трябва да се подхожда с повишено внимание. При пациенти, развили остър и тежък холинергичен синдром, се препоръчва профилактично прилагане на атропин сулфат при следващи вливания на иринотекан.

Респираторни нарушения

Белодробна интерстициална болест, представена като пулмонарни инфилтрати е нечеста нежелана лекарствена реакция по време на лечение с иринотекан. Белодробна интерстициална болест може да бъде фатална. Рисковите фактори, възможно свързани с развитието на белодробна интерстициална болест включват употребата на пневмотоксични лекарства, радиотерапия и колонии-стимулиращи фактори. Пациентите с рискови фактори трябва да бъдат стриктно проследени за респираторни симптоми преди и по време на лечението с иринотекан.

Лица в старческа възраст

Поради по-голямата честота на снижени биологични функции, особено на чернодробната функция при хора в напреднала възраст, изборът на дозировка на Йовадолин при тази популация трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Пациенти с чревна обструкция

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

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Не са провеждани клинични проучвания сред тази популация. (вж. точка 4.2 и точка 5.2).

Пациенти с намалена активност на UGT1A1

Един метаболитен път за деактивиране на активния метаболит на иринотекан SN-98 е глюкуронидация до неактивен SN-98-глюкуронид (SN-38G) с ензима уридин дифосфат-глюкуронозил трансфераза 1A1 (UGT1A1). Активността на UGT1A1 е намалена при индивиди с UGT1A1*28 полиморфизъм или вроден дефицит на UGT1A1 (синдром на Crigler-Najjar тип 1 и тип 2).

SN-98 се метаболизира до неактивния SN-98-глюкуронид (SN-38G) с UGT. Данните от мета-анализа показват, че индивиди с вроден дефицит на UGT1A1 (синдром на Crigler-Najjar тип 1 и тип 2) или такива, които са хомозиготни за алела на UGT1A1*28 (синдром на Gilbert) са изложени на повишен риск от хематотоксичност (степен III-IV) от иринотекан, прилаган в умерени или високи дози (>150 mg/m²). Няма пряка връзка между генотипа на UGT1A1 и възникването на иринотекан-индицируана диария.

Ако Иринотекан 20 mg/ml се употребява от пациенти, за които се известно, че са хомозиготни за полиморфизма на UGT1A1*28, трябва да се прилага обичайната начална доза. Въпреки това, предвид на връзката между генотипа и хематотоксичност, индивидите, за които е известно, че са хомозиготни за UGT1A1*28, трябва да бъдат интензивно наблюдавани за хематологична токсичност. При възникване на неприемлива хематотоксичност в началото на лечението, трябва да се обмисли намаляване на дозата при тези пациенти. Точното намаляване на дозата при тази група пациенти не е известно и трябва да се обмислят последващи промени на дозата, в зависимост от поносимостта на пациента към лечението.

Други

Тъй като Йовадолин съдържа сорбитол, е неподходящо при наследствена непоносимост към фруктоза.

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

Трябва да се вземат мерки за контрацепция по време на, както и в продължение на поне три месеца след приключване на терапията.



Едновременното приложение на иринотекан с мощни инхибитори (напр. кетоконазол) или индуктори (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, жълт кантарион (*St. John's Wort*) на CYP3A4 може да промени метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не могат да се изключат взаимодействия между иринотекан и нервно-мускулни блокиращи лекарства. Тъй като иринотекан притежава антихолинестеразна активност, лекарствата с антихолинестеразна активност могат да удължат нервно-мускулния блокиращ ефект на суксаметониум, а нервно-мускулния блок на недеполяризиращите лекарства може да бъде антагонизиран.

Няколко проучвания са показали, че едновременното приложение на CYP3A-индуциращи антиконвулсивни лекарства (напр. карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин) водят до намалена експозиция на иринотекан, SN-38 и SN-38 глюкуронид и отслабват фармакодинамичните ефекти. Ефектите на подобни антиконвулсивни лекарства са били отразени чрез намаление на AUC на SN-38 и SN-38G с 50% или повече. В допълнение към индукцията на цитохром P450 3A ензимите, усиленото глюкурониране и увеличената жлъчна екскреция може да имат роля за намалената експозиция на иринотекан и метаболитите му.

Проучване е показало, че едновременното приложение с кетоконазол води до понижаване на AUC на APC с 87% и до повишаване на AUC на SN-38 с 109%, в сравнение с иринотекан приложен самостоятелно.

Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, за които е известно, че потискат (напр. кетоконазол) или индуцират (напр. рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин) лекарствения метаболизъм чрез цитохром P450 3A4. Едновременното приложение на иринотекан с инхибитор/индуктор на този метаболитен път може да промени метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

В малко фармакокинетично проучване (n=5), в което 350 mg/m² иринотекан е бил приложен едновременно с 900 mg жълт кантарион (*St. John's Wort*) (*Hypericum perforatum*), е било наблюдавано понижаване с 42% на плазмената концентрация на активния метаболит на иринотекан SN-38.

Жълтият кантарион (*St. John's Wort*) понижава плазмените нива на SN-38. В следствие на това, жълт кантарион (*St. John's Wort*) не трябва да се прилага едновременно с иринотекан (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на 5-флуороурацил/фолинова киселина в комбиниран режим и не променя фармакокинетиката на иринотекан.

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

В едно проучване, концентрациите на иринотекан при пациенти, получаващи иринотекан/5FU/FA самостоятелно и в комбинация с бевацизумаб са били сходни. Концентрациите на SN-38, активния метаболит на иринотекан, са били анализирани в подгрупа от пациенти (приблизително по 30 в терапевтична група). Концентрациите на SN-38 са били средно с 33% по-високи при пациенти, получаващи иринотекан/5FU/FA в комбинация с бевацизумаб в сравнение с иринотекан/5FU/FA самостоятелно. Поради високата вариабилност между пациентите и ограничения им брой, не е сигурно, че наблюдаваните повишавания на SN-38 се дължат на бевацизумаб. Имало е слабо повишение на нежеланите събития диария и левкопения. Съобщени са повече редукции на дозата на иринотекан при пациенти, получаващи иринотекан/5FU/FA в комбинация с бевацизумаб.

При пациенти, които развиват тежка диария, левкопения или неутропения при лечение с бевацизумаб и иринотекан в комбинация, дозата на иринотекан трябва да се адаптира така както е описано в точка 4.2 Дозировка и начин на приложение.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:



Няма информация за употребата на иринотекан при бременни жени. Доказано е, че иринотекан е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при зайци и плъхове (вж. точка 5.3).
Иринотекан не трябва да се употребява по време на бременност (вж. точка 4.3 и 4.4).

Жени в детеродна възраст:

Жените в детеродна възраст, получаващи иринотекан, трябва да бъдат посъветвани да избягват да забременеят, а в случай, на установяване на бременност, незабавно да уведомят лекуващия лекар (вж. точка 4.3 и 4.4).

Кърмене:

¹⁴C-иринотекан беше открит в млякото на кърмещи плъхове. Не е известно дали иринотекан се екскретира в човешкото мляко. Вследствие на това, тъй като съществува вероятност от нежелани лекарствени реакции при кърмачета, кърменето трябва да се прекрати за целия период на лечение с иринотекан (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупредени за вероятността от замайване или зрителни нарушения, 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

Използвани са следните честоти:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Нечести ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$)

Много редки ($<1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нежеланите ефекти, описани в тази точка се отнасят за иринотекан. Няма доказателства, че профила на безопасност на иринотекан се повлиява от цетуксимаб или *обратно*. В комбинация с цетуксимаб, допълнително съобщените нежелани ефекти са били тези, очаквани с цетуксимаб (като акнеподобен обрив в 88%). Следователно вж. също продуктовата информация на цетуксимаб.

За информация за нежеланите реакции в комбинация с бевацизумаб, вж. кратка характеристика на продукта бевацизумаб.

Следните нежелани реакции се приемат за възможно или вероятно свързани с прилагането на иринотекан хидрохлорид трихидрат са съобщени от 765 пациенти при препоръчаната доза 350 mg/m² под формата на монотерапия и от 145 пациенти, лекувани с иринотекан хидрохлорид трихидрат в комбинирана терапия с 5FU/FA на 2-седмична схема в препоръчаната доза от 180 mg/m².

Стомашно-чревни нарушения

Късна диария

Диарията (настъпваща повече от 24 часа след прилагане) е дозо-лимитираща токсичност на Йовадолин.

При монотерапия:

Много чести: Тежка диария е наблюдавана при 20 % от пациентите, изпълняващи препоръките за овладяване на диарията. От оценените цикли, 14 % получават тежка диария. Средното време за поява на първото течно изхождане е ден 5 след вливането на иринотекан хидрохлорид трихидрат.

При комбинирана терапия:

Много чести: Тежка диария е наблюдавана при 13,1 % от пациентите, изпълняващи препоръките за овладяване на диарията. От оценените цикли, 3,9 % получават тежка диария.



Нечести: Докладвани са нечести случаи на псевдомембранозен колит, един от които е бил документиран с микробиологичен метод (*Clostridium difficile*).

Гадене и повръщане

При монотерапия:

Много чести: Гаденето и повръщането са били тежки при приблизително 10 % от лекуваните с антиеметични лекарства пациенти.

При комбинирана терапия:

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

Дехидратация

Чести: Съобщава се за епизоди на дехидратация, свързани с диария и/или повръщане.

Нечести: Наблюдавани са случаи на бъбречна недостатъчност, хипотония или кардиоциркуляторна недостатъчност при пациенти, които са имали епизоди на дехидратация, свързани с диария и/или повръщане.

Други стомашно-чревни нарушения

Чести: Констипация, свързана с иринотекан и/или лоперамид, е била наблюдавана, поделена между:

- при монотерапия : при по-малко от 10 % от пациентите
- при комбинирана терапия : при 3,4 % от пациентите.

Нечести: Чревна обструкция, илеус или стомашно-чревни кръвоизливи

Редки: Колит, включително тифлит, исхемичен и улцериращ колит, и чревна перфорация.

Случаи на симптоматичен или асимптомен панкреатит са били асоциирани с терапията с иринотекан.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Неутропенията е дозо-ограничаващ токсичен ефект. Неутропенията е била обратима и некумулативна; средното време за поява на най-ниски стойности са били 8 дни, независимо от това дали е приложена монотерапия или комбинирана терапия.

При монотерапия :

Много чести: Неутропения е наблюдавана при 78,7 % от пациентите и е била тежка (брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³) при 22,6 % от пациентите. От оценените цикли, 18 % са имали брой на неутрофилите под 1000 клетки/mm³ в това число 7,6 % с брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³. Пълно възстановяване обикновено е постигнато до ден 22. Анемия е била докладвана при около 58,7 % от пациентите (8% с хемоглобин < 80 g/l и 0,9 % с хемоглобин < 65 g/l).

Чести: При 6,2 % от пациентите и при 1,7 % от циклите е била докладвана висока температура с тежка неутропения. Инфекциозни епизоди се появяват при около 10,3 % от пациентите (2,5 % от циклите) и са били свързани с тежка неутропения при около 5,3 % от пациентите (1,1 % от циклите), и са довели до смърт в 2 случая.

Тромбоцитопения (< 100 000 клетки/mm³) е била наблюдавана при 7,4% от пациентите и 1,8% от циклите като 0,9% с брой тромбоцити 50 000 клетки/mm³ и 0,2% от циклите.

Почти всички пациенти са се възстановили до ден 22.

При комбинирана терапия :

Много чести: Неутропения е била наблюдавана при 82,5 % от пациентите и е била тежка (брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³) при 9,8% от пациентите.

От оценените цикли, 67,3% са имали брой на неутрофилите под 1000 клетки/mm³ в това число 2,7% с брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³. Пълно възстановяване обикновено е постигнато в рамките на 7-8 дни.

Анемия е докладвана при 97,2 % от пациентите (2,1 % с хемоглобин < 80 g/l).

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

Съобщено е за един случай на периферна тромбоцитопения с антитромбоцитни антитела.



Чести: При 3,4 % от пациентите и при 0,9 % от циклите е била докладвана висока температура с тежка неутропения.

Инфекционни епизоди се появяват при около 2 % от пациентите (0,5 % от циклите) и са били свързани с тежка неутропения при около 2,1 % от пациентите (0,5 % от циклите), и са довели до смърт в 1 случай.

Инфекции и инфестации

Нечести: Наблюдавани са бъбречна недостатъчност, хипотония или кардио-циркулаторна недостатъчност при пациенти, преживели сепсис.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Остър холинергичен синдром

Чести: Тежък преходен остър холинергичен синдром е бил наблюдаван при 9% от пациентите, лекувани с монотерапия и при 1,4% от пациентите, лекувани с комбинирана терапия. Главните симптоми са били определени като ранна диария и различни други симптоми като абдоминална болка, конюнктивит, ринит, хипотония, вазодилатация, изпотяване, тръпки, неразположение, замаяност, зрителни смущения, миоза, лакримация и усилена саливация, явяващи се по време на или в рамките на първите 24 часа след вливането на иринотекан хидрохлорид трихидрат. Тези симптоми отзвучават след прилагане на атропин (вж. точка 4.4).

Астенията е била тежка 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 била ясно установена. Висока температура при отсъствие на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения се е появила при 12% от пациентите, лекувани с монотерапия и при 6,2% от пациентите, лекувани с комбинирана терапия.

Нечести: Макар и рядко се съобщава за леки реакции на мястото на инфузия.

Сърдечни нарушения

Редки: Хипертония по време или след инфузията.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Интерстициална белодробна болест, представена като белодробни инфилтрати.

Съобщават се ранни реакции като диспнея (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Обратима алопеция.

Нечести: Леки по степен кожни реакции.

Нарушения на имунната система

Нечести: Леки по степен алергични реакции.

Редки: Анафилактични/анафилактоидни реакции.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: Докладвани са ранни ефекти като мускулни контракции или крампи и парестезии.

Изследвания

Много чести: При комбинирана терапия са наблюдавани преходни повишения в серумните нива (степен 1 и 2) на ALT (аланин аминотрансфераза), AST (аспартат аминотрансфераза), алкална фосфатаза или билирубин при съответно 15%, 11%, 11% и 10% от пациентите при отсъствие на прогресиращи чернодробни метастази. Преходни повишения от степен 3 са наблюдавани съответно при 0%, 0%, 0% и 1% от пациентите. Не са наблюдавани повишения от степен 4.

Чести: При монотерапия са наблюдавани преходни и леки до умерени повишения в серумните нива на трансаминазите, алкалната фосфатаза или билирубина съответно при 9,2%, 8,1% и 4,8% от пациентите при липса на прогресиране на чернодробните метастази. При 7,3% от пациентите са наблюдавани преходни леки до умерени повишения в серумните нива на креатинина.



Редки: Хипокалиемия и хипонатриемия, главно свързани с диария и повръщане.
Много редки: Увеличаване на амилазата и/или липазата.

Нарушения на нервната система

Много редки: Преходни речеви нарушения, свързани с инфузията с иринотекан.

4.9 Предозиране

Има съобщения за случаи на предозиране при дози надвишаващи приблизително два пъти препоръчаната терапевтична доза, което може да бъде фатално. Най-сериозните нежелани реакции, за които се съобщава, са тежка неутропения и тежка диария. Не е известен антидот за иринотекан. Трябва да се приложат максимални поддържащи грижи, за да се предотврати дехидратация поради диария и да се лекуват инфекциозните усложнения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код : L01XX19

Експериментални данни

Иринотекан е полусинтетично производно на камтотецин. Той е антинеопластичен агент, който действа като специфичен инхибитор на ДНК топоизомераза I. Той се метаболизира от карбоксилестеразата в повечето тъкани до SN-38, който се оказва по-активен от иринотекан при пречистена топоизомераза I и по-цитотоксичен от иринотекан при 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 "вилница" на ДНК и са отговорни за цитотоксичността. Доказано е, че тази цитотоксична активност е време-зависима и е специфична за S-фазата.

In vitro- доказва се, че иринотекан и SN-38 не се разпознават значително от Р-гликопротеин MDR, и проявяват цитотоксична активност спрямо доксорубицин и винбластин резистентните клетъчни линии.

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

Освен противотуморната активност на иринотекан най-значимият фармакологичен ефект 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 преходна терапия на основа 5-FU на 3-седмичен дозов режим. Ефективността на иринотекан е била оценена при 765 пациенти с прогресиращо след 5-FU заболяване в момента на включване в изпитването.

Таблица 1:

Фаза III			
Иринотекан спрямо поддържащи грижи		Иринотекан спрямо 5FU	
<i>Иринотекан</i> <i>хидрохлорид-</i> <i>трихидрат</i> n=183	<i>Поддържащи</i> <i>грижи</i> n=90	<i>Иринотекан</i> <i>хидрохлорид-</i> <i>трихидрат</i> n=127	
Преживяемост без прогресия след 6 месеца (%)	НО	НО	33,5* (p=0,03)



Преживяемост след 12 месеца (%)	36.2* (p=0,0001)	13.8	44.8* (p=0.0351)	32.4
Средна преживяемост (месеци)	9.2* (p=0.0001)	6.5	10,8* (p=0.0351)	8.5

НО : Няма Отношение

* : Статистически значима разлика

По време на проучването от фаза II, извършено върху 455 пациенти на 3-седмичен дозов режим, преживяемостта без прогресия след 6 месеца е 30 % и средната преживяемост е 9 месеца. Средното време до прогресия е било 18 седмици.

Освен това са били проведени несравнителни проучвания от фаза II върху 304 пациенти, лекувани на ежеседмичен режим в доза 125 mg/m², приложени под формата на интравенозна инфузия в продължение на 90 минути в 4 последователни седмици, последвани от 2 седмици почивка. При тези проучвания средното време на прогресиране е било 17 седмици и средната преживяемост е 10 месеца. Подобен профил на безопасност е наблюдаван при ежеседмичния режим на дозиране при 193 пациенти с начална доза 125 mg/m² в сравнение с 3-седмичния режим на дозиране. Средното време на поява на първото течно изхождане е било на ден 11.

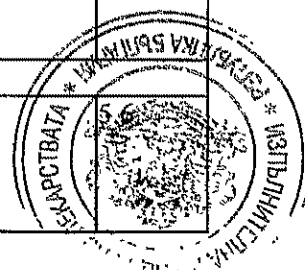
При комбинирана терапия:

Проучване от фаза III е било проведено при 385 нелекувани преди това пациенти с метастатичен колоректален карцином, лекувани или по 2-седмична схема (вж. точка 4.2) или по ежеседмична схема на дозиране. При 2-седмична схема на ден 1, приложението на иринотекан хидрохлорид трихидрат от 180 mg/m² веднъж на 2 седмици е било последвано от вливане на фолинова киселина (200 mg/m² под формата на 2-часова интравенозна 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 ден 2, фолиновата киселина и 5-флуороурацил са били приложени в същите дози и схеми. При ежеседмичния режим приложението на иринотекан хидрохлорид трихидрат от 80 mg/m² е последвано от вливане на фолинова киселина (500 mg/m² под формата на 2-часова интравенозна инфузия), след което 5-флуороурацил (2300 mg/m² под формата на 24-часова интравенозна инфузия) в хода на 6 седмици.

По време на изпитванията на комбинираната терапия по 2-та гореописани режима, ефективността на иринотекан е била оценена при 198 лекувани пациенти:

Таблица 2:

	Комбинирани режими (n=198)		Ежеседмичен режим (n=50)		2-седмичен режим (n=148)	
	ИРИНОТЕКАН хидрохлорид трихидрат +5FU/FA	5FU/FA	ИРИНОТЕКАН хидрохлорид трихидрат +5FU/FA	5FU/FA	ИРИНОТЕКАН хидрохлорид трихидрат +5FU/FA	5FU/FA
Степен на повлияване (%)	40.8 *	23.1 *	51.2 *	28.6 *	37.5 *	21.6 *
<i>p</i> стойност	<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> =0.045		<i>p</i> =0.005	
Средното време на прогресия (месеци)	6.7	4.4	7.2	6.5	6.5	3.7
<i>p</i> стойност	<i>p</i> < 0.001		НЗ		<i>p</i> =0.001	
Средна продължителност на повлияване (месеци)	9.3	8.8	8.9	6.7	9.3	9.5
<i>p</i> стойност	НЗ		<i>p</i> =0.043		НЗ	
Средна продължителност на повлияване и стабилизация	8.6	6.2	8.3	6.7	8.5	



(месеци)						
<i>p</i> стойност	<i>p</i> < 0.001		НЗ		<i>p</i> = 0.003	
Средно време до неуспех на лечението (месеци)	5.3	3.8	5.4	5.0	5.1	3.0
<i>p</i> стойност	<i>p</i> = 0.0014		НЗ		<i>p</i> < 0.001	
Средна преживяемост (месеци)	16.8	14.0	19.2	14.1	15.6	13.0
<i>p</i> стойност	<i>p</i> = 0.028		НЗ		<i>p</i> = 0.041	

5FU : 5-флуороурацил, FA : фолинова киселина, НЗ : Не е значимо

*: По протоколен популационен анализ

При ежеседмичния режим честотата на тежка диария е 44,4% при пациентите, лекувани с иринотекан в комбинация с 5FU/FA и 25,6% при пациентите, лекувани само с 5FU/FA. Честотата на тежка неутропения (брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³) е била 5,8% при пациентите, лекувани с иринотекан в комбинация с 5FU/FA и 2,4% при пациентите, лекувани само с 5FU/FA.

Освен това средното време до отклонение от физическата годност е значително по-дълго в групата на комбинираното лечение с иринотекан, отколкото в групата, лекувана само с 5FU/FA (*p* = 0.046).

Качеството на живот е оценено по време на изпитванията от фаза III с помощта на въпросника EORTC QLQ-C30.

Времето до дефинитивните нарушения постоянно настъпва по-късно в групите на иринотекан. Еволюцията на Общото здравословно състояние/Качество на живот е малко по-добра, макар и незначително в групата на комбинираната терапия с иринотекан, което показва, че ефективността на иринотекан в комбинация може да бъде достигната без да се засяга качеството на живот.

В комбинация с цетуксимаб:

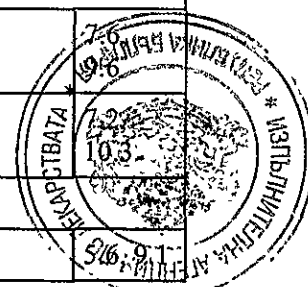
Ефикасността на комбинираната терапия на цетуксимаб и иринотекан е проучена в две клинични проучвания. Общо 356 пациенти с EGFR-експресиращ метастатичен колоректален карцином, за които цитотоксичната терапия с иринотекан наскоро се е оказала неуспешна и които са показали минимум 60 статус по Карновски, но по-голямата част от които са имали статус по Карновски \geq 80, са получили комбинирано лечение.

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

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

Данните за ефикасност, получени в резултат на тези проучвания са обобщени в долната таблица:

Проучване	Брой	СОО		СКБ		СБП (месеци)		П (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	
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	
Цетуксимаб									
EMR 62	111	12	5.7,	36	23.9,	1.5	1.4, 2.0	6.9	



202-007		(10.8)	18.1	(32.4)	42.0				
---------	--	--------	------	--------	------	--	--	--	--

ДИ = доверителен интервал, СКБ = степен на контрол на болестта (пациенти, които се повлияват напълно, частично или при които заболяването се стабилизира поне за 6 седмици), СОО = степен на обективен отговор (пациенти, които се повлияват напълно или частично), П = преживяемост, СБП = свободен от болест период

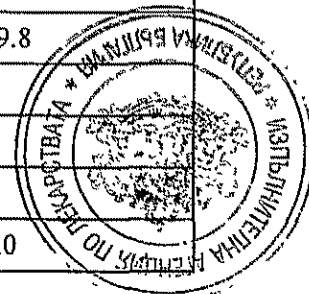
Ефикасността на комбинацията от цетуксимаб и иринотекан е по-голяма от тази при монотерапия с цетуксимаб по отношение степента на обективен отговор (СОО), степента на контрол на болестта (СКБ) и свободния от болест период (СБП). Рандомизираното проучване не показва ефект на преживяемост (съотношение за опасност 0,91, $p = 0,48$).

В комбинация с бевацизумаб:

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

	AVF2107g	
	Група 1 ИРИНОТЕКАН ИМЕ НА ПРОДУКТА/5FU/FA + Плацебо	Група 2 ИРИНОТЕКАН ИМЕ НА ПРОДУКТА /5FU/FA + Avastin ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Медиана на време (месеци)	15.6	20.3
95% Доверителен интервал	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Рисков коефициент ^b		0.660
p-стойност		0.00004
Преживяемост без прогресиране		
Медиана на времето (месеци)	6.2	10.6
Рисков коефициент		0.54
p-стойност		<0.0001
Обща степен на отговор		
Степен (%)	34.8	44.8
95% ДИ	30.2 – 39.6	39.9 – 49.8
p-стойност		0.0036
Продължителност на отговора		
Медиана на времето (месеци)	7.1	10.4
25–75 процента (месеци)	4.7 – 11.8	6.7 – 15.0

^a5 mg/kg през 2 седмици.



^b По отношение на контролната група.

Фармакокинетични/ Фармакодинамични данни

Тежестта на главните токсичности наблюдавани при иринотекан (напр. левконеутропения и диария) е свързана с експозицията (AUC) на основното лекарство и метаболита SN-38. Значителни корелации са били наблюдавани между хематологичната токсичност (намаление на белите кръвни клетки и най-нисък брой на неутрофилите) или тежестта на диарията и AUC стойностите на иринотекан и метаболита SN-38 при монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

В проучване от фаза I при 60 пациента с режим на дозиране от 100 до 750 mg/m² като 30-минутна интравенозна инфузия на всеки три седмици, иринотекан е показал двуфазен или трифазен профил на елиминиране. Средният плазмен клирънс е бил 15 L/h/m² и обемът на разпределение в равновесно състояние (V_{ss}): 157 L/m². Средният плазмен полуживот на първата фаза от трифазния модел е бил 12 минути, втората фаза е била 2,5 часа и последната фаза на полуживот е била 14,2 часа. SN-38 е показал двуфазен профил на елиминиране със средно терминално време на полуживот 13,8 часа. Средните пикови плазмени концентрации на иринотекан и SN-38, получени в края на инфузията при препоръчвана доза 350 mg/m² са били 7,7 µg/ml и 56 ng/ml със стойности на съответстващата площ под кривата (AUC) 34 µg.h/ml и 451 ng.h/ml. Големи разлики между индивидите по отношение фармакокинетичните параметри са наблюдавани главно при SN-38.

Проведен е популационен фармакокинетичен анализ на иринотекан при 148 пациенти с метастатичен колоректален карцином, лекувани с различни схеми и различни дози в проучвания от фаза II. Фармакокинетичните параметри, очаквани при трикомпонентния модел са били сходни с тези, наблюдавани в проучвания от фаза I. Всички проучвания са показали, че експозицията на иринотекан (CPT-11) и SN-38 се увеличава пропорционално с приложената доза CPT-11; тяхната фармакокинетика е независима от броя на предходните цикли и схемата на приложение.

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

Балансът на масата и метаболитните проучвания с белязано с ¹⁴C лекарство са показали, че повече от 50% от интравенозно приложената доза иринотекан се екскретира като непроменено лекарство, 33% с фекалиите главно чрез жлъчните пътища и 22% с урината.

Всеки един от два метаболитни пътя допринася с поне 12% от дозата:

- Хидролиза от карбоксилестераза до активния метаболит SN-38, SN-38 се елиминира главно чрез глюкуронидиране и по-нататък чрез жлъчна и бъбречна екскреция (по-малко от 0,5% от дозата иринотекан) SN-38 глюкуронидът последващо вероятно се хидролизира в червата.
- Цитохром P450 3A ензим-зависимо оксидиране водещо до отваряне на външния пепиридинов пръстен с образуване на APC (дериват на аминопентаноевата киселина) и NPC (първичен аминов дериват) (вж. точка 4.5).

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

Клирънсът на иринотекан е намален с около 40% при пациенти с билирубинемия между 1,5 и 3 пъти ГГН. При тези пациенти доза от 200 mg/m² иринотекан води до плазмена експозиция на лекарството сравнима с тази, наблюдавана при 350 mg/m² при карциномни пациенти с нормални чернодробни параметри.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Иринотекан и SN-38 се оказват мутагенни *in vitro* при теста за хромозомни аберации с CHO клетки, както и *in vivo* при микроядрения тест при мишки.

Оказва се обаче, че те нямат мутагенен потенциал при теста на Еймс (Ames).

При плъхове, третиранни веднъж седмично в продължение на 13 седмици с максимална доза 150 mg/m² (което е по-малко от половината от препоръчваната за хора доза), не се наблюдават свързани с третирането тумори 91 седмици след края на вливанията.

С мишки, плъхове и кучета се провеждат изследвания за токсичност на иринотекан с еднократна и неколкочратна доза. Главните токсични ефекти са наблюдавани



хемопоеитичната и лимфната системи. При кучетата се докладва за късна диария, свързана с атрофия и фокална некроза на чревната лигавица. Пак при кучета е наблюдавана алопеция. Тежестта на тези ефекти е била дозо-зависима и обратима.

Иринотекан е бил тератогенен при плъхове и зайци при дози, по-ниски от терапевтичната доза за хора. При малки плъхове, родени от лекувани животни с външни аномалии са показали намален фертилитет. Това не е наблюдавано при морфологично нормални малки животни. При бременни плъхове е имало понижено тегло на плацентата, а при поколението – намалена фетална жизнеспособност и по-голяма честота на поведенчески отклонения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол Е420, млечна киселина,

Хлороводородна киселина и Натриев хидроксид Е524 (за корекция на рН до 3,5)

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Йовадолин не трябва да се смесва с други лекарства, освен с тези посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на неотворения флакон е 2 години.

За разтворения продукт

Химичната и физична стабилност при употреба е доказана за 24 часа при 2-8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага, освен ако методът на разреждане не е предпоставка за риск от микробиологично замърсяване. Ако не се използва веднага, сроковете и условията на съхранение при употреба са отговорност на прилагания продукт.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте флаконите Йовадолин концентрат за инфузионен разтвор във външната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Не замразявайте.

6.5 Данни за опаковката

Йовадолин 20/ml mg флакони

Един флакон от 2 или 5 ml от кафяво стъкло Тип 1, със сив стопер от бутил, ламиниран с флуорирана гума и алуминиева капачка

Флаконът е опакован със защитна пластмасова обвивка.

Опаковки

1 x 2 ml флакон

1 x 5 ml флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Работа

Както всички антинеопластични агенти, с Йовадолин трябва да се работи внимателно. Разреждането трябва да се извършва при асептични условия от обучен персонал на обозначено място. Трябва да се вземат предпазни мерки, за да се избегне контакт с кожата и лигавицата.

Указания за разреждане

Йовадолин концентрат за инфузионен разтвор е предназначен за интравенозна инфузия само след разреждане преди приложението с препоръчаните разтворители, инфузионен разтвор на 0,9 % натриев хлорид или 5% инфузионен разтвор на глюкоза. Асептично изтеглете нужното количество Йовадолин разтвор от флакона с калибрирана спринцовка и ги инжектирайте в 250



ml инфузионна банка или бутилка, съдържаща разтвор на 0,9 % натриев хлорид или 5 % глюкозен разтвор. Инфузията трябва старателно да се размеси чрез въртеливи движения. Ако във флаконите или след приготвяне се забележи някаква утайка, продуктът трябва да се унищожи съгласно стандартните процедури за цитотоксични агенти. След разреждане продуктът е бистър, безцветен до бледо жълт инфузионен разтвор.

Предпазни мерки за приготвяне на инфузионен разтвор с Иринотекан

1. Трябва да се използва предпазна камера, както и предпазни ръкавици и предпазна престилка. При липсата на предпазна камера, трябва да се използва маска за уста и предпазни очила.
 2. Отворените контейнери, като инжекционни флакони и инфузионни бутилки, и използваните канюли, спринцовки, катетри, тръбички и отпадъци от цитостатици, трябва да се считат за опасни отпадъци и да бъдат унищожени съобразно местните разпоредби за боравене с **ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ**.
 3. При разливане следвайте следните указания:
 - трябва да се използва предпазно облекло
 - счупените стъкла трябва да се съберат и изхвърлят в контейнер за **ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ**
 - замърсените повърхности трябва да се измият обилно със студена вода
 - след измиване, засегнатите повърхности трябва да се забършат добре, като материалите, използвани за забърсване, трябва да се унищожат като **ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ**
 4. При контакт на Иринотекан с кожата, мястото на контакт трябва да се изплакне обилно под течаща вода и след това да се измие със сапун и вода. При контакт с лигавици, измийте мястото обилно с вода.
- Потърсете лекарска помощ, ако чувствате неразположение.
5. При контакт на Иринотекан с очите, измийте обилно с вода. Обърнете се незабавно към офталмолог.

Унищожаване

Всички материали, използвани за приготвяне, приложение или по друг начин влезли в контакт с иринотекан трябва да се изхвърлят съгласно местните указания за работа с цитотоксични лекарства.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest, Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

