

Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор.
Irinotecan PharmaSwiss 20 mg/ml concentrate for solution for infusion.

ОДОБР - 01
ДАТА - 6763 / 15. 12. 2009

ПУ-20090583/

15. 12. 2009

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 20 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат, еквивалентен на 17,33 mg/ml иринотекан. Всеки флакон от 2 ml или 5 ml Иринотекан Фармасуис съдържа съответно 40 mg или 100 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат.

Помощни вещества:

Сорбитол Е420 (45 mg/ml)

Натрий

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Прозрачен, безцветен до светло зеленожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Иринотекан Фармасуис е показан при лечение на напреднала форма на колоректален карцином:

- в комбинация с 5-флуороурацил и фолинова киселина при пациенти без предходна химиотерапия за 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 карцином на дебелото черво, при който е експресиран рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), неповлияни от цитотоксична терапия с иринотекан.

Иринотекан в комбинация с 5-флуороурацил, фолинова киселина и бевацизумаб е показан за първа линия на лечение на пациенти с метастатичен карцином на дебелото черво или ректума.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За приложение само при възрастни! След разреждане, инфузионният разтвор Иринотекан Фармасуис трябва да се влива в периферна или централна вена.

Препоръчителна доза:

Монотерапия (за лекувани преди това пациенти):

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



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Комбинирана терапия (за нелекувани преди това пациенти):

Безопасността и ефективността на иринотекан в комбинация с 5-флуороурацил (5FU) и фолинова киселина (FA) са определяни при следните терапевтични режими (вж. точка 5.1): иринотекан и 5FU/FA в режим на всеки две седмици.

Препоръчителната доза Иринотекан Фармасуис е 180 mg/m², приложен веднъж на всеки 2 седмици като интравенозна инфузия в продължение на 30 до 90 минути, последвана от инфузия на фолинова киселина и 5-флуороурацил.

За дозировка и начин на приложение съвместно с цетуксимаб, вижте продуктовата информацията за този лекарствен продукт.

Обикновено се прилага същата доза, като тази, която е била приложена в последния цикъл на предходния режим, включващ иринотекан. Иринотекан не трябва да бъде прилаган по-рано от един час след приключването на инфузията на цетуксимаб.

За дозировка и начин на приложение на бевацизумаб, вижте кратката характеристика на продукта бевацизумаб.

Коригиране на дозата:

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

При започването на следващия цикъл терапия, дозата на Иринотекан Фармасуис и 5FU, ако е приложимо, 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 настъпи възстановяване от свързаните с лечението нежелани лекарствени реакции.

Дозата на иринотекан хидрохлорид трихидрат и/или 5FU, ако е приложимо, трябва да се намали с 15 до 20 % при появата на следните нежелани лекарствени реакции:

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

Корекциите на дозата при цетуксимаб, когато се приема в комбинация с иринотекан, трябва да следват указанията, съдържащи се в продуктовата информацията за този лекарствен продукт.

За корекциите на дозата на бевацизумаб, когато се приема в комбинация с иринотекан/5FU/FA, вижте кратката характеристика на продукта на бевацизумаб.

Специални групи

Пациенти с нарушена чернодробна функция: Като монотерапия: Нивата на билирубин в кръвта (до 3 пъти над горната граница на нормата (ГГН) при пациенти с функционално състояние (*performance status*) ≤ 2 определят началната доза на Иринотекан Фармасуис. При тези пациенти с хипербилирубинемия и протромбиново време, удължено с повече от 50 %, клирънсът на иринотекан е намален (вж. точка 5.2) и поради това рискът от хематотоксичност е увеличен. Поради това при тази група пациенти трябва да се провежда ежеседмично проследяване на пълната кръвна картина.

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

Не са налични данни за пациенти с чернодробно увреждане, лекувани с иринотекан в комбинация.



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

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

Лица в старческа възраст: Не са провеждани специфични фармакокинетични проучвания при лица в старческа възраст. Дозата обаче трябва да бъде внимателно подбрана поради по-голямата честота на понижени биологични функции при тази група. Тази популация изисква по-интензивно наблюдение (вж. точка 4.4).

Деца: Иринотекан не трябва да се използва при деца.

Начин на приложение:

Иринотекан Фармасуис е цитотоксичен. За информация относно разреждането и специалните предпазни мерки при изхвърляне и употреба вижте точка 6.6.

Иринотекан Фармасуис не трябва да се прилага като интравенозен болус или интравенозна инфузия за период по-кратък от 30 минути или по-дълъг от 90 минути.

Продължителност на лечението:

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

4.3 Противопоказания

- Хронични възпалителни стомашно-чревни заболявания и/или чревна обструкция (вж. точка 4.4).
- Анамнеза за тежка реакция на свръхчувствителност спрямо иринотекан хидрохлорид трихидрат или към някое от помощните вещества на Иринотекан Фармасуис.
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Билирубин > 3 пъти над горната граница на нормата (вж. точка 4.4).
- Тежка костномозъчна недостатъчност.
- Функционално състояние по СЗО > 2.
- Едновременно прилагане с жълт кантарион (St John's Wort) (вж. точка 4.5).
- За допълнителни противопоказания относно цетуксимаб или бевацизумаб, вижте продуктовата информация за тези продукти.
- Бременност и кърмене (вж. точки "Бременност и кърмене" и "Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа").

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на Иринотекан Фармасуис трябва да бъде ограничена до лечебни заведения, които са специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия, и трябва да се извършва под контрола на лекар-специалист в прилагането на противокарциномна терапия.

Имайки предвид вида и честотата на нежеланите лекарствени реакции, Иринотекан Фармасуис трябва да се предписва след преценка на ползата от лечението с него спрямо възможните терапевтични рискове в следните случаи:

- При пациенти с рисков фактор, особено такива с функционално състояние по СЗО = 2.
- В много редките случаи, когато се прецени, че пациентите няма да съблюдават препоръките за справянето с 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 строго болнично наблюдение.

Когато Иринотекан Фармасуис се използва като монотерапия, обикновено се назначава като 3-седмичен режим. При пациенти, нуждаещи се от по-внимателно проследяване, както и такива, изложени на особено висок риск от развитие на тежка неутропения, обаче може да се приложи схемата на ежеседмично дозиране (вж. точка 5.1).



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Късна диария

Пациентите трябва да са запознати с риска от късна диария, появяваща се след повече от 24 часа след прилагането на Иринотекан Фармасуис и по всяко време преди следващия цикъл. При монотерапия средното време на поява на първото течно изхождане е на петия ден след вливането на Иринотекан Фармасуис. Пациентите трябва бързо да уведомят своя лекар за появата му и незабавно да започнат подходящо лечение.

Пациенти с повишен риск от диария са тези, които преди това са били подложени на абдоминална или тазова лъчетерапия, пациенти с първоначална левкоцитоза, тези с функционално състояние по СЗО ≥ 2 и жени. Ако не се лекува правилно, диарията може да бъде животозастрашаваща, особено ако пациентът е развил същевременно и неутропения.

Още при появата на първите течни изпражнения пациентът трябва да започне да пие големи количества течности, съдържащи електролити, и трябва незабавно да започне подходяща противодиарийна терапия. Противодиарийната терапия се предписва от заведението, в което е приложен иринотекан хидрохлорид трихидрат. След изписване от болница пациентът трябва да си набави предписаните медикаменти, за да лекува диарията веднага, щом такава 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.

Препоръчваната понастоящем 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 (чревна непроходимост), нито за по-малко от 12 часа.

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

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 започването на терапия с лоперамид във високи дози.

Лоперамид не трябва да се дава профилактично, дори при пациенти, които са били с 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 лечението с иринотекан се препоръчва ежеседмично проследяване на пълна кръвна картина. Пациентите трябва да са наясно с опасността от поява на неутропения и с важността на повишената температура. Фебрилна неутропения (температура > 38 °C и брой на неутрофилите ≤ 1000 клетки/ mm^3) трябва спешно да се лекува в болнични условия с широкоспектърни антибиотици за интравенозно приложение.

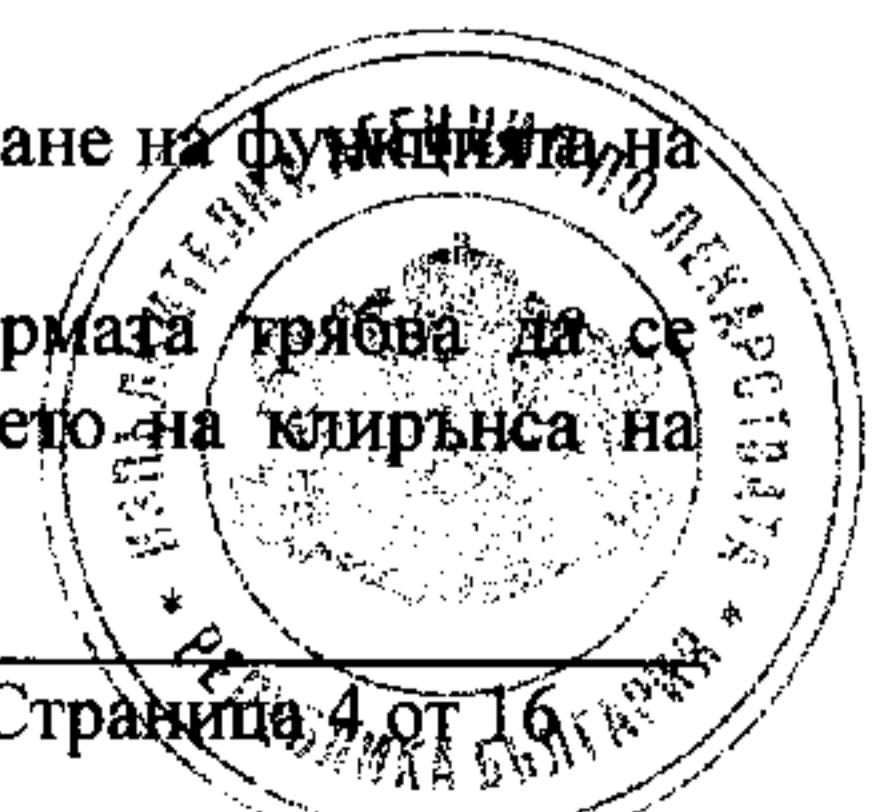
При пациенти с тежки хематологични нарушения се препоръчва намаляване на дозата при последващи вливания (вж. точка 4.2).

При пациенти с тежка диария е увеличен рискът от инфекции и хематологична токсичност. При пациентите с тежка диария трябва да се провежда изследване на пълна кръвна картина.

Чернодробни нарушения

Преди началото на лечението и преди всеки цикъл трябва да се провежда изследване на функционалността на черния дроб.

При пациентите с билирубин от 1,5 до 3 пъти над горната граница на нормата трябва да се наблюдава ежеседмично пълната кръвна картина, тъй като поради намаляването на клирънса на



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

иринотекан (вж. точка 5.2) се увеличава риска от хематотоксичност при тази група. Иринотекан не трябва да се прилага при пациенти с билирубин > 3 пъти над ГН (вж. точка 4.3).

Гадене и повръщане

Преди всяко прилагане на иринотекан се препоръчва профилактична терапия с антиеметични препарати. Често се съобщава за гадене и повръщане. Пациенти с повръщане, придружено от късна диария, трябва спешно да се хоспитализират за лечение.

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

Респираторни заболявания

Интерстициална белодробна болест, проявяваща се като белодробен инфилтрат, е рядко срещана по време на лечението с иринотекан. Интерстициалната белодробна болест може да бъде фатална. Рисковите фактори, които се свързват с възможното ѝ развитие, включват употреба на пневмотоксични лекарства, лъчетерапия и прилагането на фактори, стимулиращи дебелото черво. Пациенти с рискови фактори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за появата на симптоми от страна на дихателната система преди и по време на лечението с иринотекан.

Пациенти в старческа възраст

Поради голямата честота на понижени биологични функции при хора в старческа възраст, и особено на чернодробната функция, изборът на дозировка с Иринотекан Фармасуис при тази група трябва да бъде внимателен (вж. точка 4.2).

Пациенти с чревна обструкция

Пациентите не подлежат на лечение с Иринотекан Фармасуис до отстраняване на причината за чревната обструкция.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Не са провеждани изследвания сред тази група (вж. точки 4.2 и 5.2).

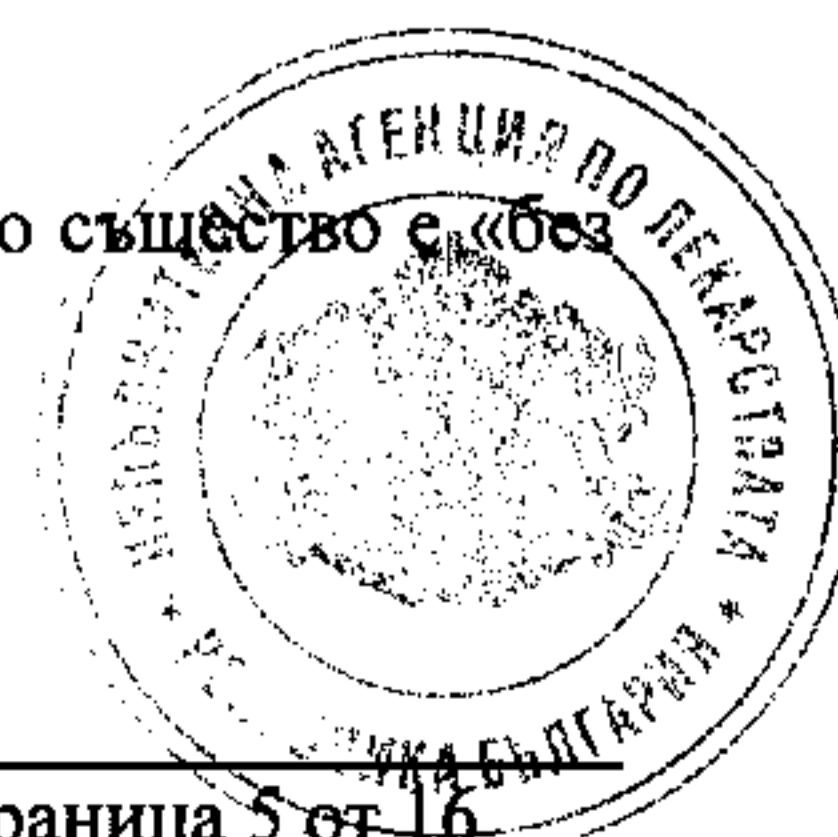
Други

Тъй като Иринотекан Фармасуис съдържа сорбитол, той е неподходящ за пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

При пациенти, преживяли епизоди на дехидратация вследствие диария и/или повръщане и сепсис, са наблюдавани редки случаи на бъбречна недостатъчност, хипотензия или циркулаторна недостатъчност. По време на лечението, както и в продължение на поне три месеца след приключване на терапията трябва да се вземат мерки за контрацепция.

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

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. по същество е «без натрий».



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не могат да се изключат взаимодействия между иринотекан и блокери на нервно-мускулното предаване. Тъй като Иринотекан Фармасуис притежава антихолинестеразна активност, а лекарствата с антихолинестеразна активност могат да удължат нервно-мускулния блокиращ ефект на суксаметоний и нервно-мускулният блок на недеполяризиращите лекарства може да бъде антагонизиран.

Няколко проучвания показват, че едновременното прилагане на антиконвулсивни лекарствени продукти, индуктори на CYP3A (напр., карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин), води до намалена експозиция на иринотекан, SN-38 и SN-38 глюкуронид и намален фармакодинамичен ефект. Ефектите на такива лекарствени продукти водят до са намаление на площта под кривата (AUC) на SN-38 и SN-38 G с 50 % или повече. В допълнение към индукцията на цитохром P450 3A ензимите, усиленото глюкурониране и увеличената жлъчна секреция могат да имат значение за намалената експозиция на иринотекан и метаболитите му.

Резултатите от клинично проучване показват, че едновременното приложение с кетоконазол води до понижаване на AUC на APC с 87 % и до повишаване на AUC на SN със 109 %, в сравнение с иринотекан, приложен самостоятелно.

Изисква се повишено внимание при пациенти, приемащи едновременно лекарства, които инхибират (напр., кетоконазол) или индуцират (напр., рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) лекарствения метаболизъм чрез цитохром P450 3A4. Съвместният прием на иринотекан с инхибитор/индуктор на този метаболитен път може да повлияе метаболизма на иринотекан и трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

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

Жълтият кантарион понижава плазмените нива на SN-38. В следствие на това жълт кантарион не трябва да се прилага едновременно с иринотекан (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на 5-флуороурацил/фолинова киселина в комбинирани режими не променя фармакокинетиката на иринотекан.

Няма доказателства, че профилът на безопасност на иринотекан се повлиява от цетуксимаб и обратно.

В едно проучване концентрациите на иринотекан са били сходни при пациенти, получаващи иринотекан/5FU/FA самостоятелно и в комбинация с бевацизумаб. Концентрациите на SN-38, активния метаболит на иринотекан, са били анализирани в подгрупа от пациенти (приблизително по 30 във всяка от терапевтичните групи).

Концентрациите на SN-38 са били средно с 33% по-високи при пациенти, приемащи иринотекан/5FU/FA в комбинация с бевацизумаб в сравнение с иринотекан/5FU/FA самостоятелно. Поради високата интериндивидуална вариабилност и ограничения брой проби, не е сигурно, че наблюдаваните повишени нива на SN-38 се дължат на бевацизумаб. Наблюдавано е леко увеличаване на честотата нежеланите реакции диария и левкопения.

Съобщени са повече редукии 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

4.6 Бременност и кърмене

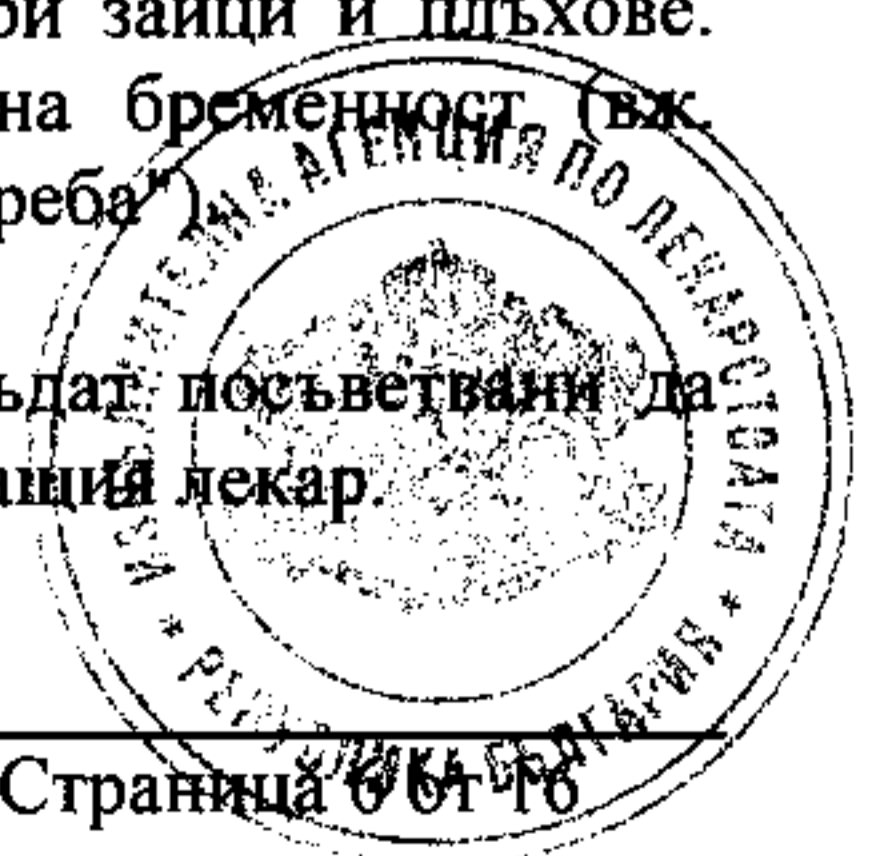
Бременност

Няма информация за употребата на иринотекан при бременни жени.

Доказано е, че иринотекан е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при зайци и плъхове. Поради това Иринотекан Фармасуис не трябва да се прилага по време на бременност (вж. "Противопоказания" и "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Жени в детеродна възраст:

Жените в детеродна възраст, приемащи Иринотекан Фармасуис, трябва да бъдат посъветвани да избягват да забременяват, а в случай, че това стане, незабавно да уведомят лекуващия лекар.



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

По време на лечението, както и в продължение на поне три месеца след приключване на терапията, трябва да се вземат мерки за контрацепция от жените в детородна възраст, а също така и от мъже.

Кърмене:

¹⁴C-иринотекан е открит в млякото на кърмещи плъхове. Не е известно дали иринотекан се екскретира в човешкото мляко. Следователно, тъй като съществува вероятност от нежелани реакции при кърмачета, кърменето трябва да се прекрати по време на лечението 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 поява на замайване и 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

Нежеланите реакции, описани в тази точка се отнасят за иринотекан. Няма доказателства, че профилът на безопасност на иринотекан се повлиява от цетуксимаб и обратно. В комбинация с цетуксимаб допълнително съобщените нежелани реакции са били такива, които са очаквани при цетуксимаб (като акнеподобен обрив в 88 %). Следователно вижте също информацията за цетуксимаб.

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

Следните нежелани реакции се приемат за възможно или вероятно свързани с прилагането на иринотекан и са получени от 765 пациенти при препоръчителна доза 350 mg/m² като монотерапия и от 145 пациенти, лекувани с иринотекан хидрохлорид трихидрат в комбинирана терапия с 5FU/FA на двуседмична схема при препоръчителна доза от 180 mg/m².

Според честотата: Много чести (≥1/10); Чести (≥1/100 до <1/10); Нечести (≥1/1 000 до <1/100); Редки (≥1/10 000 до <1/1 000); Много редки (<1/10 000).

Стомашно-чревни нарушения

Късна диария

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

При монотерапия:

Много чести: Тежка диария е била 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 на 5^{-я} ден след инфузията на иринотекан хидрохлорид трихидрат.

При комбинирана терапия:

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

Нечести: Докладвани са случаи на псевдомембранозен колит, един от които е бил потвърден микробиологично (*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: Била е наблюдавана по-ниска честота на тежко гадене и повръщане (съответно 2,8% и 2,8% от пациентите).

Дехидратация

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



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Нечести: Случаи на бъбречна недостатъчност, хипотензия или кардио-циркулаторна 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:

- 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; чревна перфорация.

Симптоматичен или асимптоматичен панкреатит са били асоциирани с терапията с иринотекан.

Други леки събития включват анорексия, коремни болки и мукозит.

Нарушения на кръвта и лимфната система

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

При монотерапия:

Много чести: Неутропения е наблюдавана при 78,7% от пациентите и при 22,6% от пациентите е била тежка (брой на неутрофилите под $500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$). От оценените цикли 18% са имали брой на неутрофилите под $1000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$, в това число 7,6% с брой на неутрофилите $< 500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$.

Пълно възстановяване обикновено е постигано до 22-рия ден.

Анемия е била докладвана при около 58,7% от пациентите (8% с хемоглобин $< 8 \text{ g/dl}$ и 0,9 % с хемоглобин $< 6,5 \text{ g/dl}$).

Инфекциозните епизоди са наблюдавани при около 10,3% от пациентите (2,5% от циклите).

Чести: При 6,2% от пациентите или 1,7% от циклите е докладвана висока температура с тежка неутропения.

Инфекциозни епизоди са свързани с тежка неутропения при около 5,3% от пациентите (1,1% от циклите) и са довели до смърт в 2 случая.

Тромбоцитопения ($< 100 \text{ 000 клетки}/\text{mm}^3$) е била наблюдавана при 7,4% от пациентите и 1,8% от циклите, като 0,9% с брой тромбоцити $< 50 \text{ 000 клетки}/\text{mm}^3$ или 0,2% от циклите.

Почти всички пациенти са показали възстановяване до 22-рия ден.

При комбинирана терапия:

Много чести: Неутропения е наблюдавана при 82,5% от пациентите и при 9,8% от пациентите е била тежка (брой на неутрофилите под $500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$).

От оценените цикли, 67,3% са имали брой на неутрофилите под $1000 \text{ клетки}/\text{mm}^3$, в това число 2,7% с брой на неутрофилите $< 500 \text{ клетки}/\text{mm}^3$.

Пълно възстановяване обикновено е постигано до 7-8 дни.

Анемия е докладвана при 97,2% от пациентите (2,1% с хемоглобин $< 8 \text{ g/dl}$).

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

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

Инфекциозни епизоди са наблюдавани 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), като са довели до смърт в 1 случай.

Много редки: Един случай на периферна тромбоцитопения с наличие на антиромбоцитни антитела е бил докладван по време на постмакетинговия период.

Инфекции и инфестации

Нечести: бъбречна недостатъчност, хипотензия или кардио-циркулаторна недостатъчност при пациенти, преживели сепсис.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Висока температура при отсъствие на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения се е появила при 12% от пациентите при режим на монотерапия.



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Чести:

Остър холинергичен синдром

Тежък преходен остър холинергичен синдром е наблюдаван при 9% от пациентите, лекувани при режим на монотерапия, и при 1,4% от пациентите при режим на комбинирана терапия. Главните симптоми са били определени като ранна диария и различни други симптоми като абдоминална болка, конюнктивит, ринит, хипотензия, 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 инфузията 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 при режим на монотерапия, и при 6,2% от пациентите при режим комбинирана терапия. Причинно-следствена връзка с иринотекан не е безспорно установена.

Нечести: докладвани са леки реакции на мястото на инфузия.

Сърдечни нарушения

Редки: докладвана е хипертензия по време на или след инфузията.

Респираторни нарушения

Нечести: интерстициални пневмонити, представени 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 кожни реакции

Нарушения на имунната система

Нечести: леки алергични реакции.

Редки: анафилактични/анафилактоидни реакции.

Нарушения на мускулно-скелетната система

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.

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

При комбинирана терапия преходни повишения от степен 3 на серумните нива на билирубин са наблюдавани при 1% от пациентите (не е наблюдавано повишение от степен 4).

Редки: хипокалиемия и хипонатриемия, главно свързани с диария и повръщане.

Много редки: увеличение на амилаза и/или липаза.

Нарушения на нервната система

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

4.9 Предозиране

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



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични агенти. АТС код: L01XX19

Експериментални данни

Иринотекан е полусинтетично производно на камптотecin. Той е антинеопластичен агент, който действа като специфичен инхибитор на ДНК топоизомераза I. Метаболизира се от карбоксилестераза в повечето тъкани до SN-38, който е по-активен от иринотекан по отношение на пречистена топоизомераза I и по-цитотоксичен от иринотекан спрямо няколко туморни клетъчни линии при гризачи и хора. Инхибирането на ДНК топоизомераза I от иринотекан или SN-38 предизвиква появата на лезии на едната верига на ДНК, които блокират репликационната "вилница" на ДНК, и са отговорни за цитотоксичността. Доказано е, че тази цитотоксична активност е време-зависима и е специфична за S-фазата.

Иринотекан и SN-38 не се разпознават значително *in vitro* от Р-гликопротеин MDR и проявяват цитотоксична активност спрямо доксорубин- и винкристин -резистентни клетъчни линии.

Освен това иринотекан има широка антитуморна активност *in vivo* спрямо туморни модели при гризачи (аденокарцином PO3 на *ductus pancreaticus*, 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, експресиращи Р- гликопротеин MDR (винкристин- и доксорубин-резистентни P388 левкемии).

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

Клинични данни

При монотерапия:

Проведени са клинични проучвания от фази II/III при повече от 980 пациенти с метастатичен колоректален карцином при дозов режим на всеки 3 седмици, които са с неуспешна предходна терапия на с 5-FU. Ефективността на иринотекан е оценена при 765 пациенти с прогресиращо след приложението на 5-FU заболяване в момента на включване в клиничното изпитване.

	Фаза III					
	Иринотекан срещу поддържащи грижи			Иринотекан срещу 5FU		
	Иринотекан хидрохлорид трихидрат	Поддържащи грижи	Р-стойности	Иринотекан хидрохлорид трихидрат	5FU	Р-стойности
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Преживяемост без прогресия след 6 месеца (%)	Неприложимо	Неприложимо		33,5 *	26,7	p=0,03
Преживяемост след 12 месеца (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Средна преживяемост (месеци)	9,2 *	6,5	p=0,0001	10,8 *	8,5	

*: Статистически значима разлика



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

По време на проучване от фаза II, проведено при 455 пациенти на дозов режим на всеки 3 седмици, преживяемостта без прогресия след 6 месеца е 30%, а средната преживяемост е 9 месеца. Средното време до прогресия е 18 седмици.

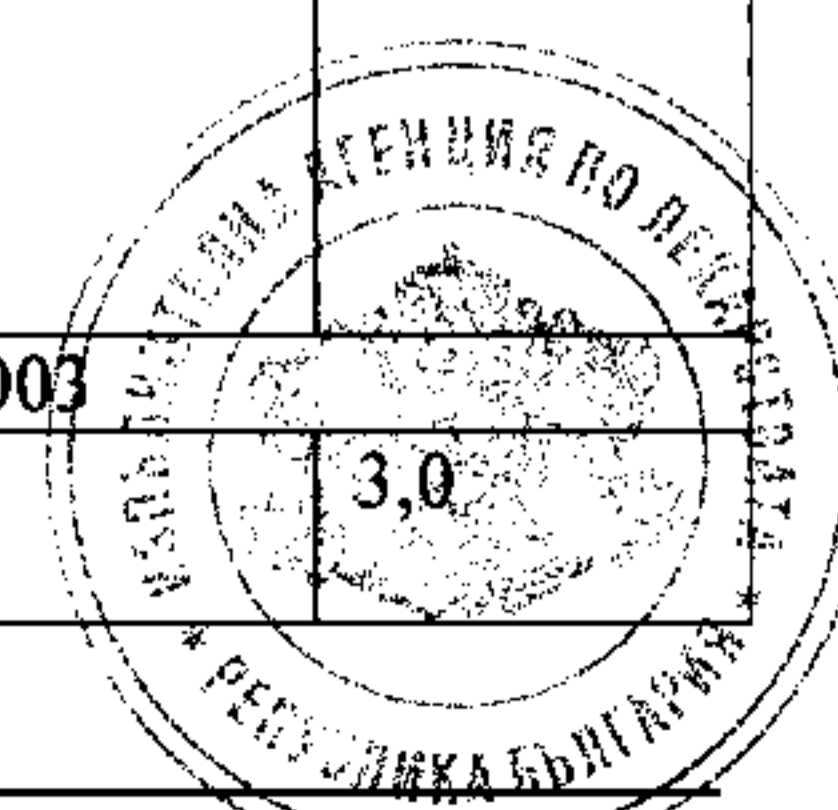
Освен това са били проведени несравнителни проучвания от фаза II при 304 пациенти, лекувани на ежеседмичен режим при доза 125 mg/m², приложена под формата на интравенозна инфузия в продължение на 90 минути за 4 последователни седмици, последвани от 2 седмици почивка. При тези проучвания средното време на прогресия е 17 седмици, а 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 11-тия ден.

При комбинирана терапия:

Проучване от фаза III е било проведено при 385 нелекувани преди това пациенти с метастатичен колоректален карцином, лекувани или по схема на всеки две седмици (вж. точка 4.2), или по схема на дозиране на всяка седмица. При двуседмичната схема на първия ден вливането на иринотекан хидрохлорид трихидрат 180 mg/m² веднъж на две седмици е било последвано 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, последван от 600 mg/m² под формата на 22-часова интравенозна инфузия). На втория ден фолинова киселина и 5-флуороурацил са приложени в същите дози и схеми. При ежеседмичния режим приложението на иринотекан хидрохлорид трихидрат 80 mg/m² е последвано от инфузия на фолинова киселина (500 mg/m² под формата на двучасова интравенозна инфузия), след което 5-флуороурацил (2300 mg/m² под формата на 24 часова интравенозна инфузия) в продължение на 6 седмици.

По време на изпитванията на комбинираната терапия по двата гореописани режима ефективността на иринотекан е оценена при 198 лекувани пациенти:

	Комбинирани режими (n=198)		Ежеседмичен режим (n=50)		Режим на всеки две седмици (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 *
р стойност	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Средно време до прогресия (месеци)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
р стойност	p<0,001		НЗ		p=0,001	
Средна продължителност на повлияване (месеци)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
р стойност	НЗ		p=0,043		НЗ	
Средна продължителност на повлияване и стабилизация (месеци)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
р стойност	p<0,001		НЗ		p=0,003	
Средно време до неуспех на	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

лечението (месеци)						
р стойност	p=0,0014		НЗ		p<0,001	
Средна преживяемост (месеци)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
р стойност	p=0,0028		НЗ		p=0,0041	

5FU: 5-флуороурацил

FA: фолинова киселина

НЗ: незначимо

*: 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 5,8% при пациентите, лекувани с иринотекан в комбинация с 5FU/FA, и 2,4% при пациентите, лекувани само с 5FU/FA.

Освен това средното време до дефинитивно отклонение от функционалното състояние е значително по-дълго в групата на комбинирано лечение с иринотекан, отколкото в групата, лекувана само с 5FU/FA (p=0,046).

Качеството на живот е оценено по време на това изпитване от фаза III с помощта на въпросника EORTC QLQ-C30. Времето до дефинитивните нарушения по правило 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 комбинирана 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 проучвана в две клинични изпитвания. Включени са общо 356 пациенти с EGFR-експресиращ метастатичен колоректален карцином, за които наскоро проведената иринотекан-включваща цитотоксична терапия 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	N	СОО		СКБ		ВБП (месеци)		ОбП (месеци)	
		n (%)	95 % ДИ	n (%)	95 % ДИ	Средно	95 % ДИ	Средно	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, 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), ОбП = обща преживяемост, ВБП = време без прогресия.



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

Ефикасността на комбинацията от цетуксимаб и иринотекан е по-голяма от тази при монотерапия с цетуксимаб по отношение степента на обективен отговор (COO), степента на контрол на болестта (СКБ) и времето без прогресия (ВБП). Рандомизираното проучване не показва въздействие върху общата преживяемост (риск коефициент 0,91, $p = 0,48$).

В комбинация е бевацизумаб:

Рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично изпитване от фаза III оценява бевацизумаб в комбинация с иринотекан/5FU/FA като първа линия лечение на метастатичен карцином 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 наблюдавана във всички предварително специфицирани подгрупи пациенти, включително тези по възраст, пол, функционално състояние, локализация на първичния тумор, брой на засегнатите органи и продължителност на метастатичното заболяване. Вижте също кратката характеристика на продукта бевацизумаб. Резултатите от ефикасността на проучването AVF2107g са обобщени в таблицата по-долу.

	AVF2107g	
	Група 1 иринотекан/5FU/FA Плацебо	Група 2 иринотекан/5FU/FA Авастин ^a
Брой пациенти	411	402
Обща преживяемост		
Средно време (месеци)	15,6	20,3
95 % доверителен интервал	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Рисков коефициент ^b		0,660
p-стойност		0,00004
Време без прогресия		
Средно време (месеци)	6,2	10,6
Рисков коефициент		0,54
p-стойност		0,00001
Степен на повлияване		
Степен (%)	34,8	44,8
95 % доверителен интервал	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-стойност		0,0036
Продължителност на повлияване		
Средно време (месеци)	7,1	10,4
25 – 75 проценти (месеци)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg на всеки две седмици

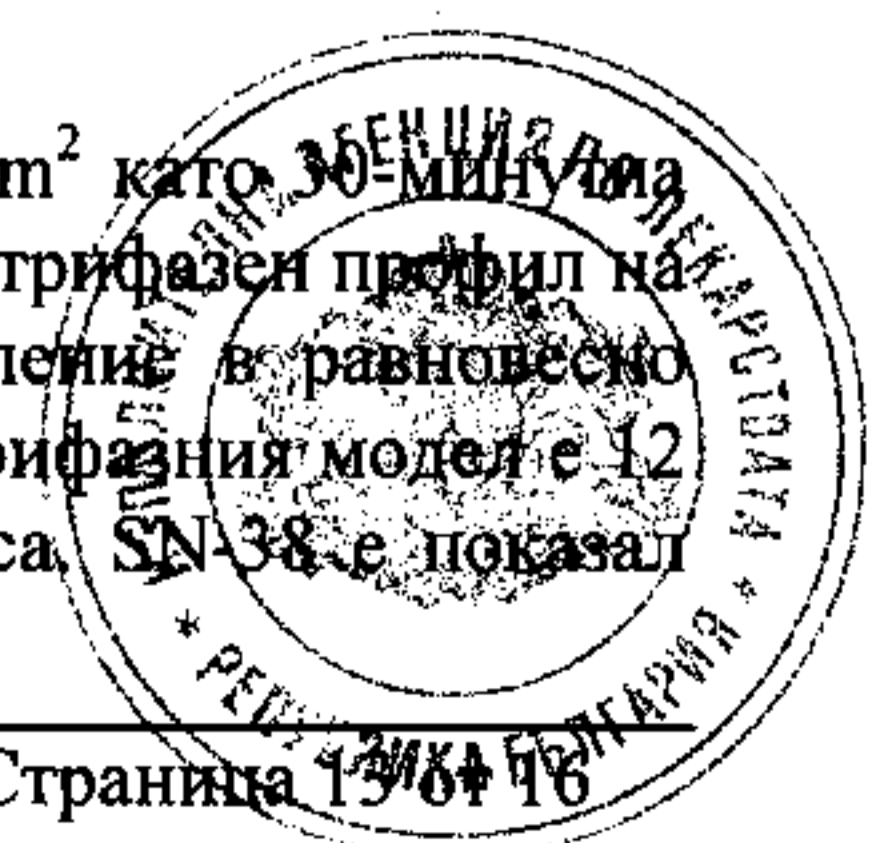
^b По отношение на контролната група

Фармакокинетични/Фармакодинамични данни

Тежестта на основните токсични прояви, наблюдавани при иринотекан (напр. левкопения и диария), е свързана с експозицията (AUC) на основното лекарствено вещество и метаболита SN-38. Значителни корелации са 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 15 L/h/m², а обемът на разпределение в равновесно състояние (V_{ss}) - 15 L/h/m². Средното време на полуживот на първата фаза от трифазния модел е 12 минути, на втората фаза - 2,5 часа и последната фаза на полуживот е 14,2 часа. SN-38 е показал



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

двуфазен профил на елиминиране със средно време на полуживот 13,8 часа. Средните пикови плазмени концентрации на иринотекан и SN-38, получени в края на инфузията при препоръчителната доза 350 mg/m², са съответно 7,7 µg/ml и 56 ng/ml, а стойностите на средната площ под кривата (AUC) са съответно 34 µg/ml и 451 ng/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 по различни схеми и с различни дози в проучвания от фаза II. Фармакокинетичните параметри, очаквани при трикомпартиментен модел, са били сходни с тези, наблюдавани в проучванията 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 от схемата на приложение.

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

Проучванията на масовия баланс и метаболизма с белязано с 14-C лекарствено вещество доказват, че над 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 двата метаболитни пътя метаболизира поне 12% от дозата:

- Хидролиза от карбоксилестераза до активния метаболит SN-38. SN-38 се елиминира главно чрез глюкурониране и впоследствие чрез жлъчна и бъбречна екскреция (по-малко от 0,5% от дозата иринотекан). SN-38 глюкуронидът вероятно последващо се хидролизира в червата.
- Цитохром P450 3A ензим-зависимо оксидиране, водещо до отваряне на външния пепиридинов пръстен с образуване на APC (дериват на аминокпентаноевата 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 над горната граница на нормата. При тези пациенти доза от 200 mg/m² иринотекан води до плазмена експозиция на лекарствения продукт, сравнима с тази, наблюдавана при 350 mg/m² при пациенти с карцином и с нормални чернодробни параметри.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Иринотекан и SN-38 са доказано мутагенни при *in vitro* тест за хромозомни аберации с СНО-клетки, както и *in vivo* при микроядрен тест при мишки.

Въпреки това е доказано, че нямат мутагенен потенциал при теста на Еймс (*Ames test*).

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

С мишки, плъхове и кучета се провеждат изпитвания за токсичност на иринотекан с еднократна и многократна доза. Главните токсични ефекти се наблюдават в хемопоетичната и лимфната системи. При кучетата се докладва за късна диария, свързана с атрофия и фокална некроза на чревната лигавица. При кучета е наблюдавана и алопеция.

Тежестта на тези ефекти е зависима от дозата и обратима.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол Е420
Млечна киселина
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

6.2 Несъвместимости

Иринотекан Фармасуис не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен посочените в точка 6.6 (вж. също точка 4.2).

6.3 Срок на годност

Годност на флаконите преди отваряне

3 години

След отваряне

Съдържанието на флакона трябва да се използва незабавно след първото отваряне на флакона.

След разреждане

Химическа и физическа стабилност след разреждане се демонстрира за 12 часа при температура от 15°C до 25°C и 24 часа при температура от 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не бъде използван незабавно, времето за съхраняване и условията преди употреба са на отговорността на използващия, но обикновено не следва да надвишават 24 часа при температура от 2 °C до 8 °C, освен ако разтварянето не се осъществява в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

За условията на съхранение на разределения лекарствен продукт, вижте точка 6.3

6.5 Данни за опаковката

Кафяв стъклен флакон (тип I) и бромобутилова запушалка, покрита с инертен флуориран полимер.

Размер на опаковките

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 употреба, изхвърляне и работа

Работа

Както при всички антинеопластични агенти, необходимо е внимание при работата с Иринотекан Фармасуис.

Разреждането трябва да се осъществява в асептични условия от обучен персонал на определено за целта място.

Трябва да се вземат предпазни мерки, за да се избегне контакт с кожата и лигавиците.

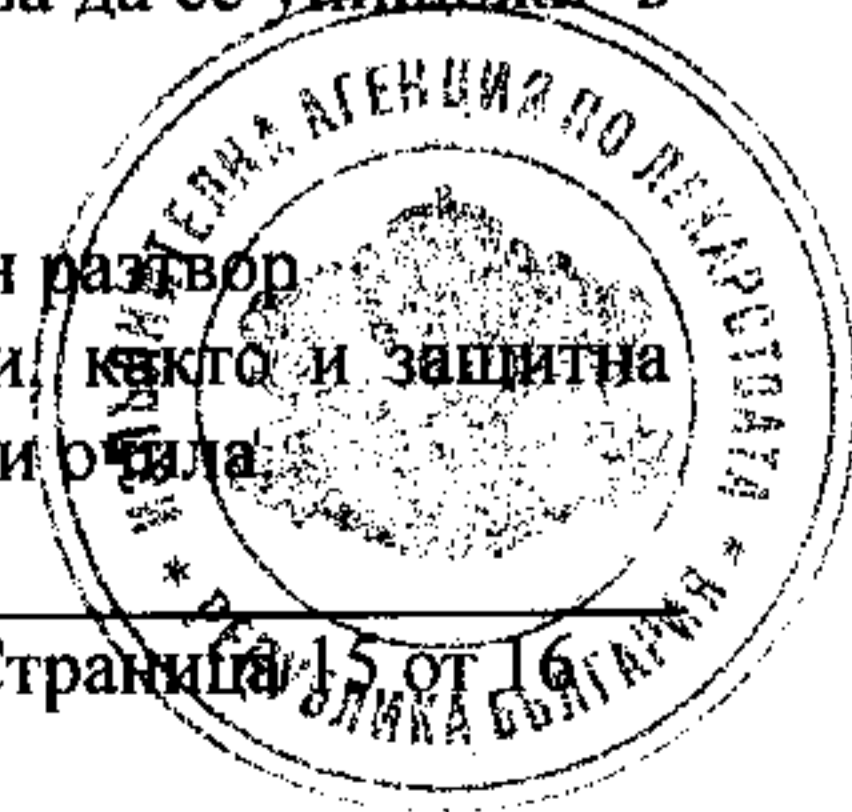
Инструкции за разреждане

Иринотекан Фармасуис концентрат за инфузионен разтвор е предназначен единствено за интравенозна инфузия, след разреждане преди прилагане в препоръчителните разредители – или 0,9 % инфузионен разтвор на натриев хлорид, или 5 % инфузионен разтвор на глюкоза. Изтеглете асептично нужното количество Иринотекан Фармасуис от флакона с калибрирана спринцовка и го инжектирайте в 250 ml инфузионна банка или бутилка. Разтворът трябва старателно да се размеси чрез въртеливи движения.

Ако във флакона или в приготвения разтвор се наблюдава утайка, продуктът трябва да се унищожи в съответствие със стандартните процедури приложими за цитотоксични агенти.

Инструкции за безопасност при приготвяне на Иринотекан Фармасуис инфузионен разтвор

1. Трябва да се използва защитна камера и да се носят защитни ръкавици, както и защитна престилка. Ако няма защитна камера, трябва да се използват маска за уста и очи.



Иринотекан Фармасуис 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. Използваните опаковки, като например инжекционни флакони и инфузионни бутилки, както и използваните канюли, спринцовки, катетри, тръби и остатъци от цитостатици, трябва да се считат за опасни отпадъци и да бъдат унищожени съгласно местните изисквания за унищожаване на ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ.
3. Следвайте инструкциите по-долу в случай на разливане:
 - Да се носи защитно облекло
 - Счупеното стъкло да се събере и да се постави в контейнер за ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ.
 - Засегнатите повърхности да се измият обилно със студена вода.
 - Измитите повърхности да се подсушат напълно и материалите, използвани за подсушаването, да се изхвърлят като ОПАСНИ ОТПАДЪЦИ.
4. Ако Иринотекан Фармасуис влезе в контакт с кожата, областта трябва да се изплакне с течаща вода и след това да се измие с вода и сапун. В случай на контакт с лигавиците, измийте контактната област с вода. Ако изпитвате дискомфорт, свържете се с лекар.
5. Ако Иринотекан Фармасуис влезе в контакт с очите, измийте ги внимателно с много вода. Незабавно потърсете офталмолог.

Унищожаване

Всички материали, които са използвани за приготвяне, приложение или влезли по друг начин в контакт с иринотекан, трябва да бъдат унищожени в съответствие с местните изисквания за унищожаване на цитотоксични съединения.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Praha 7, Jankovcova 1569/2c
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

