

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КАМПТО 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
CAMPTO 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ.....	8070 / 10. 03. 2010
Одобрено:.....	44 / 23. 11. 09
BY-9700001	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Концентратът съдържа 20 mg/ml иринотекан хидрохлорид трихидрат (*irinotecan hydrochloride trihydrate*) (еквивалентен на 17,33 mg/ml иринотекан). Флаконите САМРТО съдържат 40 mg, 100 mg или 300 mg иринотекан хидрохлорид трихидрат. За помощните вещества вж. "Списък на помощните вещества".

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

САМРТО 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.

САМРТО в комбинация с цетуксимаб е показан за лечение на пациенти с метастатичен колоректален карцином с див тип KRAS ген, експресиращ рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), които не са били лекувани за метастатично заболяване или след неуспех на цитотоксична терапия, включваща иринотекан (вж. точка 5.1).

САМРТО в комбинация с 5-флуороурацил, фолинова киселина и бевацизумаб е показан за лечение от първа линия при пациенти с метастатичен колоректален карцином.

САМРТО в комбинация с капецитабин с или без бевацизумаб е показан за лечение от първа линия при пациенти с метастатичен колоректален карцином.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За приложение само при възрастни. Инфузионният разтвор САМРТО трябва да се инфузира в периферна или централна вена.

Препоръчвана доза:

При монотерапия (за лекувани преди това пациенти):

Препоръчаната доза на САМРТО е 350 mg/m², приложена под формата на интравенозна инфузия с продължителност от 30 до 90 минути на всеки три седмици (вж. точка "Инструкции за употреба/работа" и "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

При комбинирана терапия (за нелекувани преди това пациенти):



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

Безопасността и ефективността на САМРТО в комбинация с 5-флуороурацил (5FU) и фолинова киселина (FA) са определяни при следните терапевтични режими (вж. точка “Фармакодинамични свойства”):

- САМРТО плюс 5FU/FA в двуседмичен режим
Препоръчаната доза на САМРТО е 180 mg/m², приложена веднъж на всеки 2 седмици под формата на интравенозна инфузия в продължение на 30 до 90 минути, последвана от инфузия на фолинова киселина и 5-флуороурацил.

За дозировката и начина на приложение в комбинация с цетуксимаб, вж. 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 един час след края на инфузията с цетуксимаб.

За дозировката и начина на приложение в комбинация с бевацизумаб, вж. кратка характеристика на продукта бевацизумаб.

За дозировка и начин на приложение в комбинация с капецитабин, вж. точка 5.1 и съответните точки в кратка характеристика на продукта капецитабин.

Адаптация на дозата:

САМРТО 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 лечението диария спре напълно.

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

Когато се наложи, дозата на САМРТО 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 левкоцитопения (4 степен)),
- нехематологична токсичност (3-4 степен).

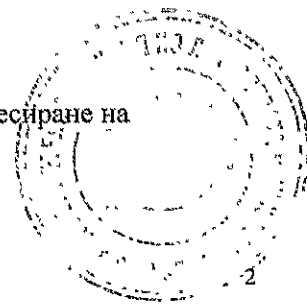
Препоръките за модификация на дозата на цетуксимаб при приложение в комбинация с иринотекан трябва да бъдат следвани съгласно продуктовата информация на този лекарствен продукт.

За модификация на дозата на бевацизумаб при приложение в комбинация с САМРТО/5FU/FA, вж. кратка характеристика на продукта бевацизумаб.

В комбинация с капецитабин за пациенти на възраст 65 години или повече, намаление на началната доза на капецитабин до 800 mg/m² два пъти дневно се препоръчва съгласно кратка характеристика на продукта капецитабин. Вижте също препоръките за адаптация на дозата в комбиниран режим, посочени в кратката характеристика на продукта капецитабин.

Продължителност на лечението:

Лечението с САМРТО 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 по СЗО ≤ 2 трябва да определят началната доза на САМРТО. При пациентите с хипербилирубинемия и протромбиново време по-голямо от 50%, клирънсът на иринотекан е понижен (вж. точка “Фармакокинетични свойства”), в следствие на което рискът 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 САМРТО е 350 mg/m²,
- При пациенти с билирубин от 1,5 до 3 пъти ГГН, препоръчаната доза САМРТО е 200 mg/m²,
- Пациентите с билирубин над 3 пъти ГГН не трябва да бъдат лекувани с САМРТО (вж. точки “Противопоказания” и “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

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

Пациенти с нарушена бъбречна функция: САМРТО не се препоръчва за употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като не са провеждани изследвания при тази популация (вж. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба” и “Фармакокинетични свойства”).

Лица в старческа възраст: Не са провеждани специфични фармакокинетични изследвания при лица в старческа 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. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

4.3 Противопоказания

- Хронични възпалителни стомашно-чревни заболявания и/или чревна обструкция (вж. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”)
- Анамнеза за тежка свръхчувствителност спрямо иринотекан хидрохлорид трихидрат или към някоя от помощните съставки на САМРТО
- Бременност и кърмене (вж. точки “Бременност и кърмене” и “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”)
- Билирубин > 3 пъти над горната граница на нормата (вж. точка “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”)
- 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 и бевацизумаб или капецитабин, вижте продуктовата информация на тези лекарствени продукти.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на САМРТО трябва да бъде ограничена до здравни заведения, специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия, и трябва да се извършва само под контрола на лекар специалист в прилагането на противотуморна химиотерапия.

Като се има предвид вида и честотата на нежеланите лекарствени събития, САМРТО трябва да се назначава само 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 борбата с нежеланите лекарствени събития (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 САМРТО 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. „Фармакологични свойства“).

Късна диария

Пациентите трябва да са наясно с риска от късна диария, явяваща се след повече от 24 часа след прилагането на САМРТО и по всяко време преди следващия цикъл на вливане. При монотерапия средното време на поява на първото течно изхождане е на петия ден след вливането на САМРТО. 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 или пелвисна лъчетерапия, пациенти с първоначална хиперлевкоцитоза, такива с физическа годност по СЗО ≥ 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 заведението, в което се провежда лечението с САМРТО. 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 САМРТО, 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. Лоперамид никога не трябва да се прилага в продължение на по-малко от 12 часа.

Когато диарията е свързана с тежка неутропения (брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³), в допълнение към противодиарийното лечение трябва да се назначи профилактичен широкоспектърен антибиотик.

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

- диария съчетана с повишена температура,
- тежка диария (налагаща интравенозна рехидратация),
- 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 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 “Дозировка и начин на приложение”).

Хематология

По време на лечението с САМРТО се препоръчва ежеседмично изследване на пълна кръвна картина. Пациентите трябва да са наясно с опасността от инфекции и с важността на повишената температура. Фебрилна неутропения (температура > 38°C и брой на неутрофилите $\leq 1\,000$ клетки/mm³) трябва спешно да се лекува в болнична обстановка с широкоспектърни интравенозни антибиотици.

При пациенти със събития на тежки хематологични нарушения се препоръчва дозата на САМРТО да се намали при следващите вливания (вж. точка “Дозировка и начин на приложение”).

Налице е увеличен риск от инфекции и хематологична токсичност 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 ГГН поради намаления клирънс на иринотекан (вж. точка “Фармакокинетични свойства”) и по този начин повишен риск от хематотоксичност при тази популация. За пациенти с билирубин > 3 пъти над ГГН (вж. точка “Противопоказания”).

ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ

Преди всяко прилагане на САМРТО се препоръчва профилактична терапия с антиеметични препарати. 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 яви остър холинергичен синдром (дефиниран като ранна диария и съвкупност от симптомите изпотяване, абдоминални крампи, лакримация, миоза и саливация), трябва да се направи атропин сулфат (0,25 mg подкожно) освен при клинични противопоказания (вж. точка “Нежелани лекарствени реакции”). 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 САМРТО.

РЕСПИРАТОРНИ НАРУШЕНИЯ

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

ЛИЦА В СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ



Поради по-голямата честота на снижени биологични функции, особено на чернодробната функция при хора в старческа възраст, изборът на дозировка при тази популация трябва да става с повишено внимание (вж. точка “Дозировка и начин на приложение”).

Пациенти с чревна обструкция

Пациентите не трябва да се лекуват с САМРТО до отстраняване на чревната обструкция (вж. точка “Противопоказания”).

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Не са провеждани изследвания сред тази популация (вж. “Дозировка и начин на приложение” и “Фармакокинетични свойства”).

Други

Тъй като това лекарство съдържа сорбитол, е неподходящо при наследствена фруктозна непоносимост. При пациенти, преживяли 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

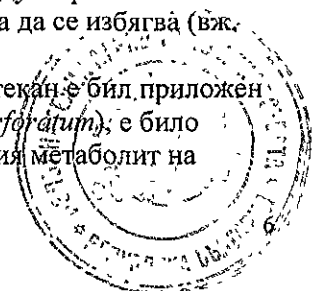
Не могат да се изключат взаимодействия между иринотекан и нервно-мускулни блокиращи лекарства. САМРТО притежава антихолинестеразна активност и лекарствата с антихолинестеразна активност могат да удължат нервно-мускулния блокиращ ефект на суксаметониум, а нервно-мускулният блок на недеполяризиращите лекарства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

Няколко проучвания са показали, че едновременното приложение на антиконвулсивни лекарства, индуктори на CYP3A4, (напр. карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин) водят до намалена експозиция на иринотекан, SN-38 и SN-38 глюкуронид и отслабват фармакокинетичните 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 3A4 ензимите, усиленото глюкрониране и увеличената жлъчна екскреция могат да имат роля за намалената експозиция на иринотекан и неговите метаболити.

Проучване е показало, че едновременното приложение с кетоконазол води до понижение на AUC на APC с 87% и до повишение на AUC на SN със 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 понижение 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 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 при пациенти, получаващи САМРТО/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 във всяка от терапевтичните групи). Концентрациите на SN-38 са били средно с 33% по-високи при пациенти, получаващи САМРТО/5FU/FA в комбинация с бевацизумаб в сравнение с САМРТО/5FU/FA самостоятелно. Поради високата вариабилност между пациентите и ограничения им брой, не е сигурно, че наблюдаваните повишени нива на SN-38 се дължат на бевацизумаб. Имало е слабо повишение на нежеланите събития диария и левкопения. Съобщени са повече редукиции на дозата на иринотекан при пациенти, получаващи САМРТО/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 САМРТО при бременни жени. Доказано е, че САМРТО е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при зайци и плъхове. Следователно САМРТО 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, получаващи САМРТО, трябва да бъдат посъветвани да избягват да забременяват, а в случай, че това стане, незабавно да уведомят лекуващия лекар (вж. “Противопоказания” и “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Кърмене:

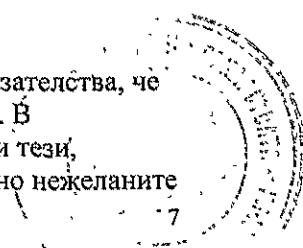
Маркиран с ¹⁴C иринотекан беше открит в млякото на кърмещи плъхове. Не е известно дали иринотекан се екскретира в човешкото мляко. Вследствие на това, тъй като съществува вероятност от нежелани събития при кърмачета, кърменето трябва да се прекрати за целия период на лечение с САМРТО (вж. “Противопоказания”).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите ефекти, 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 ефекти са били тези, очаквани с цетуксимаб (като акнеподобен обрив в 88%). За информация относно нежеланите



реакции, свързани с иринотекан в комбинация с цетуксимаб, вижте кратката характеристика на продукта.

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

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация с иринотекан, в допълнение към онези, наблюдавани при монотерапия с капецитабин или наблюдавани с по-висока честота спрямо монотерапия с капецитабин, включват: *Много чести нежелани лекарствени реакции от всички степен:* тромбоза/емболия; *Чести нежелани лекарствени реакции от всички степен:* реакция на свръхчувствителност, сърдечна исхемия/инфаркт; *Чести нежелани лекарствени реакции от степен 3 и степен 4:* фебрилна неутропения. За пълна информация относно нежеланите реакции с капецитабин, вижте кратката характеристика на продукта капецитабин.

Нежеланите лекарствени реакции от степен 3 и степен 4 са съобщени при пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация с иринотекан и бевацизумаб, в допълнение към онези наблюдавани при монотерапия с капецитабин или наблюдавани с по-висока честота спрямо монотерапия с капецитабин, включват: *Чести нежелани лекарствени реакции от степен 3 и степен 4:* неутропения, тромбоза/емболия, хипертония и сърдечна исхемия/инфаркт. За пълна информация относно нежеланите реакции с капецитабин и бевацизумаб, вижте кратките характеристики на продуктите капецитабин и бевацизумаб.

Следните нежелани реакции се приемат за възможно или вероятно свързани с прилагането на САМПО и са получени от 765 пациенти при препоръчаната доза 350 mg/m² под формата на монотерапия и от 145 пациенти, лекувани с САМПО в комбинирана терапия с 5FU/FA на двуседмична 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 САМПО.

При монотерапия:

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 ден 5 след вливането на САМПО.

При комбинирана терапия:

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.

Докладвани са нечести случаи на псевдомембранозен колит, един от които е бил документиран бактериологично (*Clostridium difficile*).

Гадене и повръщане

При монотерапия:

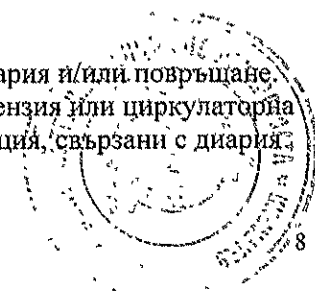
Гаденето и повръщането са били тежки при приблизително 10% от лекуваните с антиеметични лекарства пациенти.

При комбинирана терапия:

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

Дехидратация

Съобщава се за епизоди на дехидратация, обикновено свързани с диария и/или повръщане. Наблюдавани са нечести случаи на бъбречна недостатъчност, хипотензия или циркулаторна недостатъчност при пациенти, които са имали епизоди на дехидратация, свързани с диария и/или повръщане.



Други стомашно-чревни нарушения

Констипация, свързана с САМРТО и/или лоперамид, е била наблюдавана:

- в хода на монотерапия при по-малко от 10% от пациентите
- в хода на комбинирана терапия при 3,4% от пациентите.

Докладвани са били нечести случаи на чревна обструкция, илеус или стомашно-чревни кръвоизливи и редки случаи на колит, включително тифлит (неутропеничен ентероколит), исхемичен и улцеративен колит. Докладвани са и редки случаи на чревна перфорация. Други леки събития включват анорексия, коремни болки и мукозит. Редки случаи на симптоматичен или асимптомен панкреатит са били асоциирани с терапията с иринотекан.

НАРУШЕНИЯ НА КРЪВТА

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

При монотерапия:

Неутропения е била наблюдавана при 78,7% от пациентите и е била тежка (брой на неутрофилите < 500 клетки/ mm^3) при 22,6% от пациентите. От оценените цикли на вливане 18% са имали брой на неутрофилите под $1\ 000$ клетки/ mm^3 в това число 7,6% с брой на неутрофилите < 500 клетки/ mm^3 .

Пълно възстановяване обикновено е постигано до 22-рия ден.

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

Инфекциозни епизоди са наблюдавани 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.

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

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

Почти всички пациенти са се възстановили до 22-рия ден.

При комбинирана терапия:

Неутропения е била наблюдавана при 82,5% от пациентите и е била тежка (брой на неутрофилите < 500 клетки/ mm^3) при 9,8% от пациентите.

От оценените цикли на вливане 67,3% са имали брой на неутрофилите под $1\ 000$ клетки/ mm^3 в това число 2,7% с брой на неутрофилите < 500 клетки/ mm^3 .

Пълно възстановяване обикновено е постигано до 7-8 дни.

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) и са довели до смърт в 1 случай.

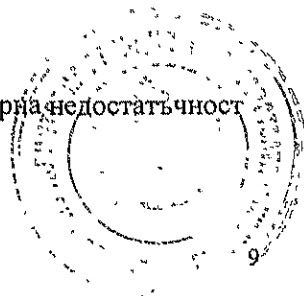
Анемия е била докладвана при 97,2% от пациентите (2,1% с хемоглобин < 8 g/dl).

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

От пост-маркетинговия опит е бил докладван един случай на периферна тромбоцитопения с антитромбоцитни антитела.

ИНФЕКЦИИ И ИНФЕСТАЦИИ

Нечести случаи на бъбречна недостатъчност, хипотензия или циркулаторна недостатъчност са наблюдавани при пациенти, преживели сепсис.



ОБЩИ НАРУШЕНИЯ И РЕАКЦИИ НА ИНФУЗИОННОТО МЯСТО

Остър холинергичен синдром

Тежък преходен остър холинергичен синдром е бил наблюдаван при 9% от пациентите, лекувани при режим на монотерапия и само при 1,4% от пациентите на режим комбинирана терапия. Главните симптоми са били определени като ранна диария и различни други симптоми като абдоминална болка, конюнктивит, ринит, хипотензия, вазодилатация, изпотвяване, тръпки, неразположение, замаяност, зрителни смущения, миоза, лакримация и усилена саливация, явяващи се по време на инфузирането или в рамките на първите 24 часа след вливане на САМРТО. Тези симптоми отзвучават след прилагане на атропин (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Астенията е била тежка при по-малко от 10% от пациентите, лекувани при режим на монотерапия, и при 6,2% от пациентите на режим комбинирана терапия. Причинно-следствена връзка с САМРТО не е била ясно установена.

Висока температура при отсъствие на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения се е появила при 12% от пациентите на режим на монотерапия и при 6,2% от пациентите на режим комбинирана терапия.

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

СЪРДЕЧНИ НАРУШЕНИЯ

Съобщават се редки случаи на хипертензия по време на или след инфузията.

РЕСПИРАТОРНИ НАРУШЕНИЯ

Рядко се съобщава за интерстициална пневмония и пневмонити, представени като белодробни инфилтрати. Съобщават се ранни реакции като диспнея (вж. точка 4.4).

НАРУШЕНИЯ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНАТА ТЪКАН

Алоpeciaята е била честа и обратима. Нечесто се съобщава за леки по степен кожни реакции.

НАРУШЕНИЯ НА ИМУННАТА СИСТЕМА

Съобщава се за леки по степен, нечести алергични реакции и редки анафилактични/анафилактоидни реакции.

Нарушения на мускулно-скелетната система

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

Лабораторни изследвания

При монотерапия са били наблюдавани преходни и леки до умерени повишения в серумните нива на трансаминазите, алкалната фосфатаза или билирубина 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 са били наблюдавани преходни повишения в серумните нива (степен 1 и 2) на SGPT, SGOT, алкална фосфатаза или билирубин при съответно 15%, 11%, 11% и 10% от пациентите при отсъствие на прогресиращи чернодробни метастази.

Преходни повишения от степен 3 бяха наблюдавани съответно при 0%, 0%, 0% и 1% от пациентите. Не са били наблюдавани повишения от степен 4.

Много рядко се съобщава за преходно увеличение на амилазата и/или липазата.

Докладват се редки случаи на хипокалиемия и хипонатриемия, главно свързани с диария и повръщане.

НАРУШЕНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА

Има много редки постмаркетингови съобщения за преходни речевни нарушения, свързани с инфузиите с САМРТО.



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 лекарствени реакции, за които се съобщава, са тежка неутропения и диария. Не е известен антидот за САМРТО. 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

Цитостатичен инхибитор на топоизомераза I. АТС: L01XX19

Експериментални данни

Иринотекан е полусинтетично производно на камптотецин. 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 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 беше, че тази цитотоксична активност е време-зависима и е специфична за S-фазата.

In vitro се доказва, че иринотекан и SN-38 не се разпознават значително 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 P03 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, освобождаващи Р-гликопротеин MDR (винкристин- и доксорубин-резистентни P388 левкемии).

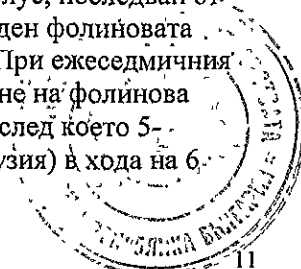
Освен противотуморната активност на САМРТО най-значимият фармакологичен ефект на иринотекан е блокирането на ацетилхолинестеразата.

Клинични данни

При комбинирана терапия за лечение от първа линия на метастатичен колоректален карцином

При комбинирана терапия с фолинова киселина и 5-флуороурацил

Проучване от фаза III е било проведено при 385 нелекувани преди това пациенти с метастатичен колоректален карцином, лекувани или по двуседмична схема (вж. "Дозировка и начин на приложение"), или по ежеседмична схема на дозиране. При двуседмичната схема на първия ден вливането на САМРТО 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 фолиновата киселина и 5-флуороурацил са били приложени в същите дози и схеми. При ежеседмичния режим приложението на САМРТО 80 mg/m² е било последвано от вливане 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 хода на 6 седмици.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

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

	Комбиниран режим (n=198)		Ежеседмичен режим (n=50)		2-седмичен режим (n=148)	
	CAMPTO +5FU/FA	5FU/FA	CAMPTO +5FU/FA	5FU/FA	CAMPTO +5FU/FA	5FU/FA
Степен на повлияване (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p стойност	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Средно време на прогресиране (месеци)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p стойност	p<0,001		НЗ		p=0,001	
Средна продължителност на повлияване (месеци)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p 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
p стойност	p<0,001		НЗ		p=0,003	
Средно време до неуспех на лечението (месеци)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p стойност	p=0,0014		НЗ		p<0,001	
Средна преживяемост (месеци)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p стойност	p=0,028		НЗ		p=0,041	

5FU: 5-флуороурацил

FA: фолинова киселина

НЗ: не е значимо

*: по протоколен популационен анализ

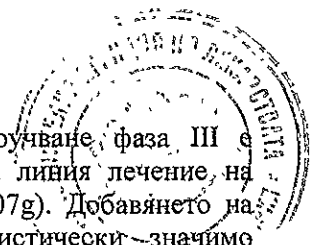
При ежеседмичния режим честотата на тежка диария е била 44,4% при пациентите, лекувани с CAMPTO в комбинация с 5FU/FA, и 25,6% при пациентите, лекувани само с 5FU/FA. Честотата на тежка неутропения (брой на неутрофилите < 500 клетки/mm³) е била 5,8% при пациентите, лекувани с CAMPTO в комбинация с 5FU/FA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

Освен това средното време до отклонение от физическата годност е било значително по-дълго в групата на комбинираното лечение с CAMPTO, отколкото в групата, лекувана само с 5FU/FA (p=0,046).

Качеството на живот е било 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 CAMPTO. Еволюцията на Общото здравословно състояние/Качество на живот е била малко по-добра, макар и не значително в групата на комбинираната терапия с CAMPTO, което показва, че ефективността на CAMPTO в комбинация може да бъде достигната без да се засяга качеството на живот.

В комбинирана терапия с бевацизумаб

Рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано клинично проучване фаза III е оценило бевацизумаб в комбинация с CAMPTO/5FU/FA като първа линия лечение на метастазирал рак на дебелото черво или ректума (проучване AVF2107g). Добавянето на бевацизумаб към комбинацията CAMPTO/5FU/FA води до статистически значимо



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

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. Резултатите от ефикасността на проучването AVF2107g са обобщени в таблицата по-долу.

	AVF2107g	
	Група 1 CAMPTO/5FU/FA + плацебо	Група 2 CAMPTO/5FU/FA + Avastin ^a
<u>Брой пациенти</u>	411	402
<u>Обща преживяемост</u>		
<u>Медиана на време (месеци)</u>	15,6	20,3
<u>95% доверителен интервал</u>	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<u>Рисков коефициент^b</u>		0,660
<u>стойност на p</u>		0,00004
<u>Преживяемост без прогресия</u>		
<u>Медиана на времето (месеци)</u>	6,2	10,6
<u>Рисков коефициент</u>		0,54
<u>стойност на p</u>		≤ 0,0001
<u>Обща степен на отговор</u>		
<u>Степен (%)</u>	34,8	44,8
<u>95% доверителен интервал</u>	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<u>стойност на p</u>		0,0036
<u>Продължителност на отговора</u>		
<u>Медиана на времето (месеци)</u>	7,1	10,4
<u>25-75 перцентил (месеци)</u>	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg през 2 седмици

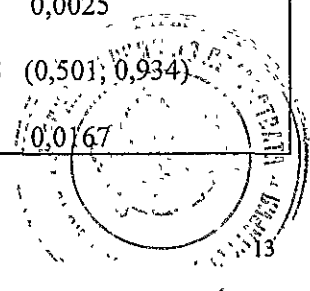
^b По отношение на контролната група

В комбинирана терапия с цетуксимаб

EMR 62 202-013: Това рандомизирано проучване при пациенти с метастатичен колоректален карцином, които преди това не са били лекувани са метастатично заболяване, сравнява комбинацията на цетуксимаб и иринотекан плюс инфузионен 5-флуороурацил/фолинова киселина (5-FU/FA) (599 пациенти) спрямо същата химиотерапия самостоятелно (599 пациенти). Делът на пациенти с KRAS див тип тумори от популацията пациенти, оценени за KRAS статус, включва 64%.

Данните за ефикасност, получени в това проучване са обобщени в таблицата по-долу:

	Цялостна популация		KRAS див тип популация	
	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
<u>% (95% CI)</u>	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
<u>стойност на p</u>		0,0038		0,0025
PFS				
<u>Рисков коефициент (95% ДИ)</u>		0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)
<u>стойност на p</u>		0,0479		0,0167



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

CI = доверителен интервал, FOLFIRI = иринотекан плюс инфузионен 5-FU/FA, ORR = честота на обективен отговор (пациенти, които се повлияват напълно или частично), PFS = преживяемост без прогресия

В комбинирана терапия с капецитабин

Данни от рандомизирано, контролирано проучване фаза 3 (CAIRO) подкрепят употребата на капецитабин при начална доза от 1 000 mg/m² за 2 седмици на всеки 3 седмици в комбинация с иринотекан за първата линия на лечение на пациенти с метастатичен колоректален карцином. 820 пациента са рандомизирани да получават или последователно лечение (n=410) или комбинирано лечение (n=410). Последователното лечение се състои от лечение от първа линия с капецитабин (1 250 mg/m² два пъти дневно за 14 дни), втора линия иринотекан (350 mg/m² на ден 1) и трета линия комбинация на капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно за 14 дни) с оксалиплатин (130 mg/m² на ден 1). Комбинираната терапия се състои от първа линия на лечение с капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно за 14 дни), комбиниран с иринотекан (250 mg/m² на ден 1) (XELIRI) и втора линия капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно за 14 дни) плюс оксалиплатин (130 mg/m² на ден 1). Всички цикли са прилагани на интервали от 3 седмици. При първа линия на лечение средното време на преживяемост без прогресия при intent-to-treat популацията е било 5,8 месеца (95%ДИ, 5,1-6,2 месеца) за монотерапия с капецитабин и 7,8 месеца (95%ДИ, 7,0-8,3 месеца) за XELIRI (p=0,0002).

Данни от междинен анализ на многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин при начална доза от 800 mg/m² за 2 седмици на всеки 3 седмици в комбинация с иринотекан и бевацизумаб за първата линия на лечение на пациенти с метастатичен колоректален карцином. 115 пациента са рандомизирани за лечение с капецитабин, комбиниран с иринотекан (XELIRI) и бевацизумаб: капецитабин (800 mg/m² два пъти дневно за две седмици, последвани от 7-дневен период на почивка), иринотекан (200 mg/m² като 30-минутна инфузия на ден 1 на всеки 3 седмици) и бевацизумаб (7,5 mg/kg като инфузия от 30 до 90 минути на ден 1 на всеки 3 седмици); общо 118 пациента са били рандомизирани за лечение с капецитабин комбиниран с оксалиплатин плюс бевацизумаб: капецитабин (1 000 mg/m² два пъти на ден за две седмици, последвани от 7-дневен период на почивка), оксалиплатин (130 mg/m² като двучасова инфузия на ден 1 на всеки 3 седмици) и бевацизумаб (7,5 mg/kg като инфузия от 30 до 90 минути на ден 1 на всеки 3 седмици). Преживяемостта без прогресия след 6 месеца в предназначенията за лечение популация е била 80% (XELIRI плюс бевацизумаб) спрямо 74% (XELOX плюс бевацизумаб). Общата честота на отговор (пълнен отговор плюс частичен отговор) е била 45% (XELOX плюс бевацизумаб) спрямо 47% (XELIRI плюс бевацизумаб).

При монотерапия за втора линия на лечение на метастатичен колоректален карцином:

Били са проведени клинични проучвания фази II/III при повече от 980 пациенти с метастатичен колоректален карцином с неуспешна предходна терапия с 5-FU. Ефективността на CAMPTO е била оценена при 765 пациенти, с документирана прогресия след лечение с 5-FU в момента на включване в проучването.

	Фаза III					
	CAMPTO спрямо поддържащи грижи			CAMPTO спрямо 5-FU		
	CAMPTO n=183	Поддържащи грижи n=90	р- стойност	CAMPTO n=127	5-FU n=129	р-стойност
Преживяемост без прогресия на 6-я месец (%)	НО	НО		33,5*	26,7	p=0,03
Преживяемост на 12-я месец (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,035
Средна преживяемост (месеци)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion

НО: няма отношение

*: Статистически значима разлика

В проучване фаза II, проведено при 455 пациенти на дозов режим на всеки 3-седмици, преживяемостта без прогресия на 6-я месец е била 30% и средната преживяемост е била 9 месеца. Средното време до прогресия е било 18 седмици.

В допълнение са били проведени несравнителни проучвания фаза II при 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 прогресия е било 17 седмици и средната преживяемост е била 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 диарично изхождане е било на 11-я ден.

В комбинация с цетуксимаб след неуспех на съдържаща иринотекан цитотоксична терапия

Ефикасността на комбинацията на цетуксимаб с иринотекан е изследвана в 2 клинични проучвания. Общо 356 пациенти метастатичен колоректален карцином, експресиращ EGFR,- за които цитотоксичната терапия с иринотекан наскоро се е оказала неуспешна и които са били с функционален статус по Karnofski поне 60, но по-голямата част от които с функционален статус по Karnofski \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).

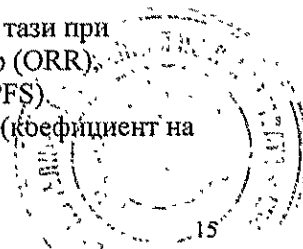
IMCL CP02-9923: Това отворено проучване с едно рамо изследва комбинираната терапия при 138 пациенти.

Данните за ефикасност, получени в резултат на тези проучвания са обобщени в таблицата по-долу:

Проучване	Брой	ORR		DCR		PFS (месеци)		OS (месеци)	
		п (%)	95%CI	п (%)	95%CI	Медиана	95%CI	Медиана	95%CI
Цетуксимаб + иринотекан									
EMR 62 202-007	218	50 (22.9)	17.5, 29.1	121 (55.5)	48.6, 62.2	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCLCP02-9923	138	21 (15.2)	9.7, 22.3	84 (60.9)	52.2, 69.1	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
Цетуксимаб									
EMR 62 202-007	111	12 (10.8)	5.7, 18.1	36 (32.4)	23.9, 42.0	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1

CI = доверителен интервал; DCR = честота на контрол на болестта (пациенти с пълен или частичен отговор или стабилизирани на заболяването поне за 6 седмици); ORR= честота на обективен отговор (пациенти с частичен или пълен отговор); OS= обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия

Ефикасността на комбинацията от цетуксимаб и иринотекан е по-голяма от тази при монотерапия с цетуксимаб по отношение на честотата на обективен отговор (ORR), честотата на контрол на болестта (DCR) и преживяемостта без прогресия (PFS). Рандомизираното проучване не показва ефекти върху общата преживяемост (коэффициент на риск, HR 0,91, p = 0,48).



Фармакокинетични/ Фармакодинамични свойства

Тежестта на главните токсичности наблюдавани при САМРТО (напр. левкопения 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, 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 препоръчаната доза 350 mg/m² са били съответно 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 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 схемата на приложение.

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

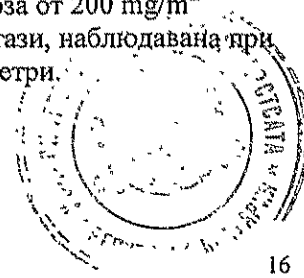
Балансът на масата и метаболитните проучвания с белязано с 14-C лекарство са показали, че повече от 50% от интравенозно приложената доза иринотекан се екскретира като непроменено лекарство, 33% с фекалиите главно чрез жлъчните пътища и 22% с урината. Всеки един от два метаболитни пътя допринася с поне 12% от дозата:

- Хидролиза от карбоксилестераза до активния метаболит SN-38, SN-38 се елиминира главно чрез глюкурониране 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 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 хипербилирубинемия между 1,5 и 3 пъти горната граница на нормата. 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 СНО-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, третирани веднъж седмично в продължение на 13 седмици с максимална доза 150 mg/m^2 (което е по-малко от половината от препоръчаната за хора доза), не се докладват свързани с третирането тумори 91 седмици след края на вливанията.

С мишки, плъхове и кучета се провеждат изследвания за токсичност на САМРТО с еднократна и неколнократна доза. Главните токсични ефекти се наблюдаваха в хемопоеичната 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 пропорционална на дозата и обратима.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол,
млечна киселина,
натриев хидроксид (за корекция на рН до 3,5),
хлороводородна киселина (за корекция на рН) за продукта в полипропиленови флакони,
вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Няма известни.

Да не се смесва с други лекарства.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на неотворените флакони е 36 месеца.

Разтворът на САМРТО трябва да се използва веднага след реконституиране, тъй като не съдържа антибактериални консерванти. Ако реконституирането и разреждането се извършват при строго асептични условия (напр. под камина с ламинарен въздушен поток), разтворът на САМРТО трябва да се изразходва (да се приключи с инфузията) в рамките на 12 часа при стайна температура или в рамките на 24 часа, ако се съхранява при $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ след първото разпечатване.

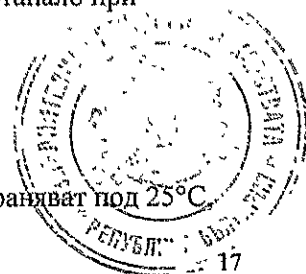
Следните условия се отнасят за продукта в полипропиленови флакони. Разтворът САМРТО е съвместим с инфузионни разтвори (0,9% (w/v) разтвор на натриев хлорид и 5% (w/v) разтвор на глюкоза) до 28 дни при съхранение в LDPE или PVC контейнери при 5°C или 30°C /околна влажност и защитен от светлина. При излагане на светлина, съвместимостта се определя до 3 дни.

За да се намали микробиологичния риск, се препоръчва инфузионните разтвори да се приготвят непосредствено преди употреба и инфузията да започне практически веднага след приготвянето. Ако не се използват веднага, времето за съхранение на приготвения разтвор и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не е по-дълго от 24 часа от 2 до 8°C , освен ако реконституирането / разреждането и т.н. не е станало при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Продукт в стъклени флакони и полипропиленови флакони:

Флаконите САМРТО концентрат за инфузионен разтвор трябва да се съхраняват под 25°C , защитени от светлина.



6.5 Данни за опаковката

Един флакон от 2 ml (40 mg) или 5 ml (100 mg) от кафяво стъкло със запушалка от халобутилова гума, покрита от вътрешната страна с тефлон.

Един кехлибарено оцветен, медицински градуиран полипропиленов флакон от 2 ml (40 mg), 5 ml (100 mg) и 15 ml (300 mg), затворени със запушалка от халобутилова гума.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Както и другите антинеопластични агенти, с САМРТО трябва да се работи и да се приготвя внимателно. Изисква се употреба на очила, маска и ръкавици.

Ако САМРТО или инфузионният му разтвор влязат в контакт с кожата, незабавно го измийте цялостно с вода и сапун. Ако САМРТО или инфузионният му разтвор влязат в контакт с лигавиците, измийте незабавно с вода.

Подготовка за приложение чрез интравенозна инфузия:

Както всички други инжекционни лекарства, разтворът на САМРТО трябва да се приготвя асептично (вж. "Срок на годност").

Ако след реконституция във флаконите има някакви преципитати, продуктът трябва да се изхвърли според стандартните процедури за работа с цитотоксични материали.

Изтеглете асептично нужното количество САМРТО от флакона с калибрирана спринцовка и го инжектирайте в банка или торбичка с 250 ml инфузионен разтвор на 0,9% натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза. Разтворът трябва старателно да се размеси чрез ръчно въртене.

Изхвърляне на отпадъците:

Всички материали, използвани за разреждане и приложение трябва да се изхвърлят според болничните стандартни процедури за работа с цитотоксични материали.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg
51, Avenue J.F. Kennedy
L-1855 Люксембург
В. Х. Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700001

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

31 януари 1997/ 29 януари 2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

