

1. Търговско наименование на лекарствения продукт

Campto 40 mg/2ml

Кампто 40 mg/2ml

Campto 100 mg/5ml

Кампто 100 mg/5ml

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 10146/15.12.04

665/23.11.04 *[Signature]*

2. Качествен и количествен състав

Концентратът съдържа 20 mg/ml irinotecan hydrochloride trihydrate (равняващ се на 17,33 mg/ml irinotecan). Флаконите Кампто съдържат 40 mg или 100 mg irinotecan hydrochlorid trihydrate. За помощните вещества вж. "Списък на помощните вещества".

3. Лекарствена форма

Концентрат за инфузионен разтвор.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания.

Кампто 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.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНА ДОЗА:**

**При монотерапия** (за лекувани преди това пациенти): Препоръчваната доза Кампто е 350 mg/m<sup>2</sup> приложен под формата на интравенозна инфузия с продължителност от 30 до 90 минути на всеки три седмици (вж. раздели "Инструкции за употреба/работа" и "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

**При комбинирана терапия** (за нелекувани преди това пациенти): Безопасността и ефективността на Кампто в комбинация с 5-флуороурацил (5FU) и фолинова киселина (FA) са определяни при следните терапевтични режими (вж. раздел "Фармакодинамични свойства"):

- Кампто плюс 5FU/FA в двуседмичен режим. Доза на Кампто е 180 mg/m<sup>2</sup>, приложен 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.

**КОРЕКЦИИ НА ДОЗАТА:**

Кампто трябва да се прилага след подходящо възстановяване от всички нежелани лекарствени явления 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 Кампто и 5FU трябва да се намали в съответствие с най-тежката степен на нежеланите лекарствени явления наблюдавани при предходното вливане. Лечението трябва да



се отложи с 1 до 2 седмици за да се позволи възстановяване от свързаните с лечението нежелани лекарствени явления.

Когато се наложи, дозата на Кампто и/или 5FU трябва да се намали с 15 до 20% при появата на следните нежелани лекарствени явления:

- 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).

#### **ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО**

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

#### **ОСОБЕНИ ПОПУЛАЦИИ**

**Пациенти с нарушена чернодробна функция:** При пациенти с билирубин  $> 1,0$  и  $\leq 1,5$  пъти горната граница на нормата (ГГН), опасността от тежка неутропения е повишена. Ето защо, при тази популация пациенти трябва да се организира често следене на пълната кръвна картина. При пациенти с билирубин  $> 1,5$  пъти над ГГН, Кампто не трябва да се прилага (вж. раздели "Противопоказания" и "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

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

**Лица в напреднала възраст:** Не са провеждани специфични фармакокинетични изследвания при лица в напреднала възраст. Дозата обаче, трябва да бъде внимателно подбрана, поради по-голямата честота на понижени биологични функции при тази популация (вж. раздел "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

#### **4.3 Противопоказания**

- Хронични възпалителни стомашно-чревни заболявания и/или чревна обструкция (вж. раздел "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").
- Анамнеза за тежка свръхчувствителност спрямо irinotecan hydrochlorid trihydrate или към някоя от помощните съставки на Кампто.
- Бременност и кърмене (вж. раздели "Бременност и кърмене" и "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").
- Билирубин  $> 1,5$  пъти над горната граница на нормата (вж. раздел "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").
- Тежка костномозъчна недостатъчност.
- Физическа годност по СЗО  $> 2$ .

#### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.**

Употребата на Кампто трябва да бъде ограничена до здравни заведения специализирани в прилагането на цитотоксична химиотерапия и трябва да се извършва под контрола на лекар специалист в прилагането на противораковна терапия.



Имайки предвид вида и честотата на нежеланите лекарствени явления, Кампто трябва да се назначава след преценка на ползата от него спрямо възможните терапевтични рискове в следните случаи:

- При пациенти с рисков фактор, особено такива с Физическа годност по СЗО = 2.
- В редките случаи, когато се прецени че пациентите няма да спазват препоръките относно борбата с нежеланите лекарствени явления (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 Кампто 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. раздел "Фармакологични свойства").

### КЪСНА ДИАРИЯ

Пациентите трябва да са наясно с риска от късна диария, явяваща се след повече от 24 часа след прилагането на Кампто 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 Кампто. 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  $\geq 2$  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 Кампто. След изписване от болница, пациентът трябва да си набави предписаните медикаменти за да лекува диарията веднага щом започне. Освен това, той трябва да уведоми лекуващия си лекар или заведението, в което го лекуват с Кампто когато/ако се появи диария.

Препоръчаната в момента противодиарийна терапия се състои от високи дози лоперамид (4mg 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/ $\text{mm}^3$ ), 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. раздел *“Дозировка и начин на приложение”*).

### **ХЕМАТОЛОГИЯ**

По време на лечението с Кампто 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 ≤ 1000 клетки/куб.мм) трябва спешно да се лекува в болнична обстановка с широкоспектърни интравенозни антибиотици.

При пациенти с явления на тежки хематологични нарушения, се препоръчва дозата на Кампто да се намали при следващите вливания (вж. раздел *“Дозировка и начин на приложение”*).

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

### **ЧЕРНОДРОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

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

Пациентите с нарушена чернодробна функция (билирубин >1 и ≤1,5 пъти горната граница на нормата и трансаминази > 5 пъти ГГН) са с по-голям риск от развитие на фебрилна неутропения или на тежка неутропения и трябва да бъдат проследявани стриктно. Кампто не трябва да се прилага при пациенти с билирубин > 1,5 пъти над ГГН (вж. раздел *“Противопоказания”*).

### **ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ**

Преди всяко прилагане на Кампто 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 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.раздел *“Нежелани явления”*). 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 вливания на Кампто.

### **ЛИЦА В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ**

Поради голямата честота на снижени биологични функции, особено на чернодробната функция при хора в напреднала възраст, изборът на дозировка при тази популация трябва да бъде внимателен (вж. раздел *“Дозировка и начин на приложение”*).

### **ПАЦИЕНТИ С ЧРЕВНА ОБСТРУКЦИЯ**

Пациентите не трябва да се лекуват с Кампто до отстраняване на чревната обструкция. (вж. раздел *“Противопоказания”*).



## ПАЦИЕНТИ С НАРУШЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

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

## ДРУГИ

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

Специално внимание се изисква при пациенти с фруктозна непоносимост.

## 4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействие

Не могат да се изключат взаимодействия между irinotecan и нервно-мускулни блокиращи лекарства. Кампто 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.

## 4.6. Бременност и кърмене

### БРЕМЕННОСТ

Няма информация за прилагане на Кампто при бременни жени.

Доказано е, че Кампто е ембриотоксичен, фетотоксичен и тератогенен при зайци и плъхове. Ето защо Кампто не трябва да се прилага по време на бременност. Жените в репродуктивна възраст трябва да се съветват да избягват забременяване и незабавно да уведомят лекуващия си лекар ако това се случи (вж. *“Противопоказания”* и *“Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”*).

### ЖЕНИ В ДЕТЕРОДНА ВЪЗРАСТ

Жените в детеродна възраст, получаващи Кампто 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 специални предпазни мерки при употреба”*).

### КЪРМЕНЕ

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

## 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

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

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните странични явления се приемат за възможно или вероятно свързани с прилагането на Кампто са получени от 765 пациенти при препоръчаната доза 350 mg/m<sup>2</sup> под формата на монотерапия, и от 145 пациенти лекувани с Кампто в



комбинирана терапия с 5FU/FA на двуседмична схема в препоръчаната доза от 180 mg/m<sup>2</sup>.

## СТОМАШНО - ЧРЕВНИ НАРУШЕНИЯ

### Късна диария

Диарията (настъпваща повече от 24 часа след прилагане) се явява дозоограничаваща токсичност на Кампто.

#### При монотерапия:

Тежка диария беше наблюдавана при 20% от пациентите изпълняващи препоръките за овладяване на диарията. От възможните за оценяване цикли, 14% получават тежка диария. Средното време за поява на първото течно изхождане е на петия ден след вливането на Кампто.

#### При комбинирана терапия:

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

Бяха докладвани редки случаи на псевдомембранозен колит, един от които беше документиран бактериологично (*Clostridium difficile*).

### Гадене и повръщане

#### При монотерапия:

Гаденето и повръщането бяха тежки при приблизително 10% от лекуването с антиеметични лекарства пациенти.

**При комбинирана терапия:** беше 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 не чести 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 Кампто и/или лоперамид беше наблюдавана:

в хода на монотерапия при по-малко от 10% от пациентите

в хода на комбинирана терапия при 3,4% от пациентите.

Докладвани бяха не чести случаи на чревна обструкция, илеус или стомашно-чревни кръвоизливи и редки случаи на колит, включително тифлит, исхемичен и улцерирал колит бяха съобщени. Докладвани са и редки случаи на чревна перфорация. Други леки явления включват анорексия, коремни болки и мукозит.

## КРЪВНИ НАРУШЕНИЯ

Неутропенията е ограничаващ дозата токсичен ефект.

Неутропения беше обратима и некумулятивна; средното време за поява на най-ниски стойности беше осми ден, независимо от това дали е приложена монотерапия или комбинирана терапия.

#### Монотерапия:



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

Пълно възстановяване обикновено се постигаше до 22-рия ден.

При 6,2% от пациентите, или 1,7% от циклите беше докладвана висока температура с тежка неутропения. Инфекциозни епизоди се наблюдаваха при около 10,3% от пациентите (2,5% от циклите) и бяха свързани с тежка неутропения при около 5,3% от пациентите (1,1% от циклите) и доведоха до смърт в 2 случая.

Анемия беше 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/ $\text{mm}^3$ ) беше наблюдавана при 7,4% от пациентите и 1,8% от циклите като 0,9% с брой тромбоцити < 50000 клетки/ $\text{mm}^3$  в 0,2% от циклите. Почти всички пациенти се възстановиха до 22-рия ден.

#### **Комбинирана терапия:**

Неутропения беше наблюдавана при 82,5% от пациентите и беше тежка (брой на неутрофилите под 500 клетки/ $\text{mm}^3$ ) при 9,8% от пациентите. От оценените цикли на вливане, 67,3% имаха брой на неутрофилите под 1000 клетки/ $\text{mm}^3$  в това число 2,7% с брой на неутрофилите <500 клетки / $\text{mm}^3$ .

Пълно възстановяване обикновено се постигаше до 7-8 дни.

При 3,4% от пациентите и 0,9% от циклите беше докладвана висока температура с тежка неутропения. Инфекциозни епизоди се наблюдаваха при около 2% от пациентите (0,5% от циклите) и бяха свързани с тежка неутропения при около 2,1% от пациентите (0,5% от циклите) и доведоха до смърт в 1 случай.

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

Тромбоцитопения (< 100 000 клетки/ $\text{mm}^3$ ) беше наблюдавана при 32,6% от пациентите и 21,8% от циклите. Не беше наблюдавана тежка тромбоцитопения (< 50000 клетки/ $\text{mm}^3$ ).

След пускането на продукта на пазара беше докладван един случай на периферна тромбоцитопения с антитромбоцитни антитела.

#### **Инфекции и зарази**

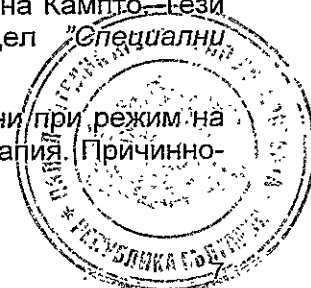
Не чести случаи на бъбречна недостатъчност, хипотензия или циркулаторна недостатъчност са наблюдавани при пациенти, преживели сепсис.

#### **ОБЩИ НАРУШЕНИЯ И РЕАКЦИИ НА МЯСТОТО НА ИНФУЗИЯ**

##### **Остър холинергичен синдром**

Тежък преходен остър холинергичен синдром беше наблюдаван при 9% от пациентите лекувани при режим на монотерапия и само при 1,4% от пациентите на режим комбинирана терапия. Главните симптоми бяха 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 инфузирането или в рамките на първите 24 часа след вливане на Кампто. Тези симптоми отзвучават след прилагане на атропин (вж. раздел "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Астенията беше 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 Кампто не беше ясно установена.



Висока температура при отсъствие на инфекция и без съпътстваща тежка неутропения се яви 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 или след инфузията.

#### **ДИХАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ**

Рядко се съобщава за интерстициална пневмония и пневмонити, представени като белодробни инфилтрати.

Съобщават се ранни реакции като диспнея.

#### **НАРУШЕНИЯ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНИТЕ ТЪКАНИ**

Алопецията беше честа и обратима.

Не често се съобщава за леки по степен кожни реакции.

#### **ИМУННИ НАРУШЕНИЯ**

Съобщава се за леки по степен, не чести алергични реакции и редки анафилактични/анафилactoидни реакции.

#### **МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНИ НАРУШЕНИЯ**

Докладвани бяха ранни явления като мускулни контракции или крампи и парестезии.

#### **ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

**При монотерапия:** Преходни и леки до умерени повишения в серумните нива на трансаминазите, алкалната фосфатаза или билирубина бяха наблюдавани съответно при 9,2%, 8,1% и 1,8% от пациентите, при липса на прогресиране на чернодробните метастази.

При 7,3% от пациентите бяха наблюдавани преходни леки до умерени повишения в серумните нива на креатинин.

**При комбинирана терапия** бяха 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 бяха наблюдавани повишения от степен 4.

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

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

#### **НАРУШЕНИЯ НЕРВНАТА СИСТЕМА**

Има много редки постмаркетингови съобщения за преходни речеви нарушения, свързани с инфузиите с Кампто.

#### **4.9 Предозиране**

Няма докладвани случаи на предозиране. Под внимателно наблюдение по време на изследванията от фаза I бяха прилагани дози до 750 mg/m<sup>2</sup>. Най-сериозните нежелани лекарствени реакции за които се съобщава са тежка неутропения и диария. Поради това, в случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат задържани в специализирано болнично звено. Не е известен антидот за Кампто.





## 5. Фармакологични данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Цитостатичен инхибитор на топоизомераза I. АТС: L01XX19

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДАННИ

Irinotecan 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 irinotecan при пречистена топоизомераза I и по-цитотоксичен от irinotecan спрямо редица туморни клетъчни линии при гризачи и хора. Инхибирането на ДНК топоизомераза I от irinotecan 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 irinotecan и SN-38 не се разпознават значително от Р-гликопротеин MDR и проявяват цитотоксична активност спрямо доксорубин- и винкристин - резистентни клетъчни линии.

Освен това irinotecan 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). Irinotecan е активен и спрямо тумори освобождаващи Р-гликопротеин<sup>MDR</sup> (винкристин- и доксорубин- резистентни P388 левкемии).

Освен противотуморната активност на Кампто, най-значимият фармакологичен ефект на irinotecan е блокирането на ацетилхолинестеразата.

#### КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### При монотерапия:

Бяха проведени клинични изследвания от фази II/III върху повече от 980 пациенти с метастатичен колоректален карцином с неуспешна предходна терапия на основа 5-FU. Ефективността на Кампто беше оценена при 765 пациенти с прогресиращо след 5-FU заболяване в момента на включване в изследването.

	Фаза III					
	Кампто спрямо поддържащи грижи			Кампто спрямо 5-FU		
	Кампто	Поддържащ и грижи	р-стойности	Кампто	5-FU	р-стойности
	n=183	n=90		n=127	n=129	
Преживяемост без прогресиране на VI месец (%)	НО	НО		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	p=0,0351

НО: няма отношение

\*: Статистически значима разлика

По време на изследването от фаза II, извършено върху 455 пациенти на 3-седмичен дозов режим, преживяемостта без прогресиране след 6 месеца беше 30% и



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
Campto® conc.inj. 20 mg/ml

средната преживяемост беше 9 месеца. Средното време на прогресиране беше 18 седмици.

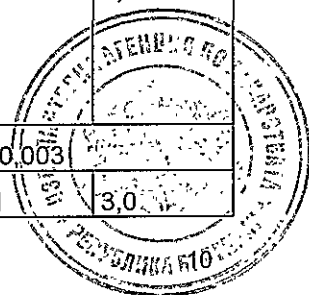
Освен това, бяха проведени несравнителни изследвания от фаза II върху 304 пациенти лекувани на ежеседмичен режим в доза 125 mg/m<sup>2</sup> приложени под формата на интравенозна инфузия в продължение на 90 минути в 4 последователни седмици последвани от 2 седмици почивка. При тези изследвания, средното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

**При комбинирана терапия:**

Беше проведено изследване от фаза III върху 385 нелекувани преди това пациенти с метастатичен колоректален карцином лекувани или по двуседмична схема (вж. раздел "Дозировка и начин на приложение"), или по ежеседмична схема на дозиране. При двуседмичната схема, на първия ден вливането на Кампто 180 mg/m<sup>2</sup> веднъж на две седмици беше последвано от вливане на фолинова киселина (200 mg/m<sup>2</sup> под формата на двучасова интравенозна инфузия) и 5-флуороурацил (400 mg/m<sup>2</sup> под формата на интравенозен болус, последван от 600 mg/m<sup>2</sup> под формата на 22-часова интравенозна инфузия). На втория ден фолиновата киселина и 5-флуороурацил бяха приложени в същите дози и схеми. При ежеседмичния режим, приложението на Кампто 80 mg/m<sup>2</sup> беше последвано от вливане на фолинова киселина (500 mg/m<sup>2</sup> под формата на двучасова интравенозна инфузия), след което 5-флуороурацил (2300 mg/m<sup>2</sup> под формата на 24 часова интравенозна инфузия) в хода на 6 седмици.

По време на изследванията на комбинираната терапия по двата гореописани режима, ефективността на Кампто беше оценена при 198 лекувани пациенти:

	Комбинирани режими (n=198)		Ежеседмичен режим (n=50)		2-седмичен режим (n=148)	
	Кампто +5FU/FA	5FU/FA	Кампто +5FU/FA	5FU/FA	Кампто +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		H3		p=0,001	
Средна продължителност на повлияване (месеци)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p стойност	H3		p=0,043		H3	
Средна продължителност на повлияване и стабилизация (месеци)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p стойност	p<0,001		H3		p=0,003	
Средно време до	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
Campto® conc.inj. 20 mg/ml

неуспех на лечението (месеци)						
p стойност	p=0,0014		H3		p<0,001	
Средна преживяемост (месеци)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p стойност	p=0,028		H3		p=0,041	

5FU: 5-флуороурацил

FA: фолинова киселина

H3: не е значимо

\*: по протоколен популационен анализ

При ежеседмичния режим, честотата на тежка диария беше 44,4% при пациентите лекувани с Кампто в комбинация с 5FU/FA и 25,6% при пациентите лекувани само с 5FU/FA. Честотата на тежка неутропения (брой на неутрофилите < 500 клетки/mm<sup>3</sup>) беше 5,8% при пациентите лекувани с Кампто в комбинация с 5FU/FA и 2,4% при пациентите лекувани само с 5FU/FA.

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

Качеството на живот беше оценено по време на изследванията от фаза III с помощта на въпросника EORTC QLQ-C30. Времето до дефинитивните нарушения постоянно настъпваше по-късно в групите на Кампто. Еволюцията на Общото здравословно състояние / Качество на живот беше малко по-добра, макар и не значително в групата на комбинираната терапия с Кампто, което показва, че ефективността на Кампто в комбинация може да бъде достигната без да се засяга качеството на живот.

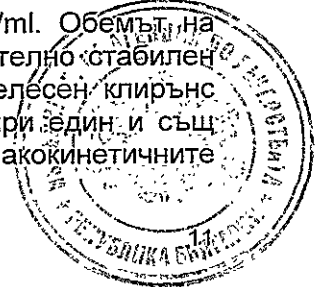
**Фармакокинетични/Фармакодинамични данни**

Интензивността на главните токсични явления наблюдаващи се при Кампто (напр. левкопения и диария) са свързани с експозицията (площ под кривата) на първоначалния медикамент и метаболита SN-38. Бяха отбелязани значими корелации между хематологичната токсичност (намаляване на белия кръвен ред и най-ниската стойност на неутрофилите) или интензивността на диарията и стойностите на площта под кривата за irinotecan и метаболита SN-38 при монотерапия.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните свойства на irinotecan и SN-38 (неговият активен метаболит) бяха оценени при 60 пациенти по време на изследванията от фаза I като се прилагаше препоръчания режим на дозиране, т.е. 30-минутна интравенозна инфузия на 100 до 750 mg/m<sup>2</sup>. Кинетичният профил на irinotecan е независим от дозата. Различните изпитвани схеми за приложение на irinotecan бяха фармакокинетично сходни при пациентите включени в клиничните изследвания.

Плазменият разпад беше двуфазен или трифазен. Средният плазмен полуживот на първата фаза от трифазния модел беше 12 минути, втората фаза беше 2,5 часа и последната фаза на полуживот беше 14,2 часа. Средните пикови плазмени концентрации на irinotecan и SN-38, получени в края на инфузията при препоръчаната доза 350 mg/m<sup>2</sup> бяха 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. Обемът на разпределение при steady state (Vss) беше голям и остана относително стабилен като функция на дозата със средна стойност 15 l/h/m<sup>2</sup>. Общият телесен клирънс имаше средна стойност 15 l/h/m<sup>2</sup> и не варираше между циклите при един и същ пациент. Големи разлики между индивидите по отношение фармакокинетичните параметри бяха наблюдавани главно при SN-38.



Средната 24-часова екскреция с урината на irinotecan и SN-38 беше съответно 19,9% и 0,25% от приложената доза.

Фармакокинетичният анализ на фаза II се проведе с irinotecan при 72-ма карциномно болни. Фармакокинетичните параметри определени чрез модела на изследване бяха много близки до тези, получени при изследванията на фаза I.

Свързването с плазмените протеини *in vitro* за irinotecan и SN-38 бяха приблизително съответно 65% и 95%.

Фармакокинетичните данни сочат, че съвместното прилагане с 5-флуороурацил/фолинова киселина не влияе върху поведението на irinotecan.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Irinotecan и SN-38 се оказаха мутагенни *in vitro* при теста за хромозомни аберации с СНО-клетки, както и *in vivo* при микроядрения тест при мишки.

Оказа 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<sup>2</sup> (което е по-малко от половината от препоръчваната за хора доза), не се докладваха свързани с третирането тумори 91 седмици след края на вливанията.

С мишки, плъхове и кучета се проведеха изследвания за токсичност на Кампто с еднократна и неколкостепенна доза. Главните токсични ефекти се наблюдаваха в хемопоетичната и лимфната системи. При кучетата се докладва за късна диария свързана с атрофия и фокална некроза на чревната лигавица. Пак при кучета беше наблюдавана алопеция.

Тежестта на тези ефекти беше пропорционална на дозата и обратима.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Sorbitol, lactic acid, sodium hydroxide (за корекция на pH до 3, 5), water for injection.

### 6.2 Несъвместимости

Няма известни. Да не се смесва с други лекарства.

### 6.3 Срок на годност

Срокът на годност на неотворен флакон е 36 месеца.

Разтворът на Кампто трябва да се използва веднага след реконституиране, тъй като не съдържа антибактериални консерванти. Ако реконституирането се извършва при строго асептични условия (напр. под камина с ламинарен въздушен поток), разтворът на Кампто 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°C - 8°C след първото разпечатване.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Флаконите с Кампто концентрат за инфузионен разтвор трябва да се пазят от светлина.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Кампто 40 mg

Един флакон 2 ml от кафяво стъкло, със запушалка от халобутилова гума, покрита от вътрешната страна с тефлон.

Кампто 100 mg



Един флакон 5 ml от кафяво стъкло, със запушалка от халобутилова гума покрита от вътрешната страна с тефлон.

#### **6.6 Указания за употреба/работа**

Както и другите антинеопластични агенти, с Кампто трябва да се работи и да се приготвя внимателно. Необходимо е да се употребяват маска, ръкавици и очила.

Ако Кампто или инфузионният му разтвор влязат в контакт с кожата, незабавно го измийте с вода и сапун. Ако контактът е с лигавиците, измийте незабавно с вода.

*Подготовка за интравенозно инфузиране:*

Както всички други инжекционни лекарства, разтворът на Кампто трябва да се приготвя асептично (вж. раздел "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 Кампто от флакона с калибрирана спринцовка и го инжектирайте в банка или торбичка с 250 ml инфузионен разтвор на 0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза. Разтворът трябва старателно да се размеси чрез ръчно въртене.

*Изхвърляне на отпадъците:*

Всички материали използвани за разреждане и приложение на лекарството трябва да се изхвърлят според стандартите на здравното заведение 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 Luxembourg  
G. D. of Luxembourg

#### **8. Регистрационен номер**

970 000 01

#### **9. Дата на първо разрешаване за употреба / Подновяване на разрешението за употреба**

31.01.1997/ 21.07.2003

#### **10. Дата на (частичната) актуализация на текста**

