

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irinotecan Accord 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 20 mg echivalent la irinotecan 17,33 mg/ml.

Un flacon a 2 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 40 mg (40 mg/2 ml).

Un flacon a 5 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 100 mg (100 mg/5 ml).

Un flacon a 15 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 300 mg (300 mg/15 ml).

Un flacon a 25 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 500 mg (500 mg/25 ml).

Un flacon a 50 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 1000 mg (1000 mg/50 ml).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml conține sorbitol 45 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, de culoare galben pal, fără particule vizibile în suspensie, pH 3,0 - 3,8 și osmolalitatea 270 - 330 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Irinotecan Accord este indicat în tratamentul pacienților cu neoplasm colorectal în stadiu avansat:

- în asociere cu 5-fluorouracil și acid folinic la pacienți tratați anterior cu medicamente antineoplazice pentru boala în stadiu avansat;
- în monoterapie la pacienți la care tratamentul anterior cu 5-fluorouracil a eșuat.

Irinotecan Accord în asociere cu cetuximab este indicat în tratamentul pacienților cu cancer colo-rectal metastazat care prezintă gena RAS non-mutantă și care exprimă receptori pentru factorul de creștere epidermal (RFCE) și cărora nu li s-a administrat anterior tratament pentru boala metastatică sau după eșecul terapiei cu citostatice care a inclus și irinotecan (vezi pct. 5.1).

Irinotecan Accord în asociere cu 5-fluorouracil, acid folinic și bevacizumab este indicat ca tratament de primă linie la pacienți cu carcinom de colon sau rect metastazat.

Irinotecan Accord în asociere cu capecitabină cu sau fără bevacizumab este indicat ca tratament de primă linie la pacienți cu carcinom colorectal metastazat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Numai pentru adulți. Soluția perfuzabilă de Irinotecan Accord trebuie administrată în perfuzie într-o venă periferică sau centrală.

Doze recomandate:

În monoterapie (la pacienți tratați anterior)

Doza recomandată de Irinotecan Accord este de 350 mg/m² administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30-90 de minute, la fiecare trei săptămâni (vezi pct. 4.4 și 6.6).

Ca terapie asociată (la pacienți netratați anterior)

Siguranța și eficacitatea administrării Irinotecan Accord în asociere cu 5-fluorouracil (5FU) și acid folinic (AF) a fost evaluată în următoarele scheme terapeutice (vezi pct. 5.1).

- Irinotecan Accord în asociere cu 5FU/AF în schema de administrare la fiecare 2 săptămâni

Doza recomandată de Irinotecan Accord este 180 mg/m², administrată o dată la fiecare 2 săptămâni sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30-90 de minute, urmată de perfuzia cu acid folinic și 5-fluorouracil.

Pentru dozele și modul de administrare în cazul asocierii cu cetuximab, a se vedea informațiile pentru acest medicament.

În mod obișnuit, este utilizată aceeași doză de irinotecan, care a fost administrată în cadrul ultimelor cicluri de tratament din schema de administrare anterioară care a inclus irinotecan. Irinotecan nu trebuie administrat după cel puțin o oră de la terminarea perfuziei cu cetuximab.

Pentru dozele și modul de administrare al bevacizumab, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bevacizumab.

Pentru dozele și modul de administrare în cazul asocierii cu capecitabină, vă rugăm să consultați pct. 5.1 și a se vedea punctele corespunzătoare din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Ajustarea dozelor:

Irinotecan Accord trebuie administrat după remiterea corespunzătoare a tuturor reacțiilor adverse de grad 0 sau 1 conform sistemului de evaluare NCI-CTC (conform Criteriilor frecvente de toxicitate ale National Cancer Institute) și când diareea apărută ca urmare a tratamentului s-a rezolvat complet.

La începutul administrării perfuziilor ulterioare, dozele de Irinotecan Accord și, când este cazul, de 5FU, trebuie scăzute în funcție de cel mai mare grad al reacțiilor adverse observate în cazul perfuziei anterioare. Tratamentul trebuie amânat cu 1 până la 2 săptămâni pentru a permite refacerea după reacțiile adverse determinate de tratament.

În cazul apariției următoarelor reacții adverse, dozele de Irinotecan Accord și/sau 5FU trebuie scăzute cu 15 până la 20%, când este cazul:

- toxicitate hematologică [(neutropenie grad 4, neutropenie febrilă (neutropenie grad 3-4 și febră grad 2-4), trombocitopenie și leucopenie (grad 4)],
- toxicitate non-hematologică (grad 3-4).

Recomandările pentru modificarea dozelor de cetuximab în cazul administrării în asociere cu irinotecan trebuie efectuate conform informațiilor despre medicament.

A se vedea RCP pentru bevacizumab, pentru măsurile care trebuie luate la apariția reacțiilor adverse la medicament cauzate de bevacizumab.

La pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mult, în cazul asocierii cu capecitabină, se recomandă scăderea dozei inițiale de capecitabină la 800 mg/m² de două ori pe zi, în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină. A se vedea, de asemenea, recomandările privind modificarea dozelor în cazul schemelor terapeutice cu administrare în asociere prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Durata tratamentului:

Tratamentul cu Irinotecan Accord trebuie continuat până când apare o progresie obiectivă a bolii sau o toxicitate inacceptabilă.

Grupe speciale de pacienți:

Pacienți cu insuficiență hepatică:

În monoterapie: doza inițială de Irinotecan Accord trebuie stabilită în funcție de bilirubinemie [până la de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)] la pacienți cu status de performanță ≤ 2. La acești pacienți cu hiperbilirubinemie și timp de protrombină mai mare de 50%, clearance-ul irinotecanului este redus (vezi pct. 5.2) și, ca urmare, riscul de hepatotoxicitate este crescut. De aceea, la acest grup de pacienți, trebuie efectuată monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei.

- La pacienți cu valori ale bilirubinemiei de până la de 1,5 ori mai mari decât LSVN, doza recomandată de Irinotecan Accord este 350 mg/m².
- La pacienți cu valori ale bilirubinemiei cuprinse între 1,5 până la de 3 ori mai mari decât LSVN, doza recomandată de Irinotecan Accord este 200 mg/m².
- Pacienții cu valori ale bilirubinemiei de peste 3 ori mai mari decât LSVN nu trebuie tratați cu Irinotecan Accord (vezi pct 4.3 și 4.4).

Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică tratați cu Irinotecan Accord în asociere.

Pacienți cu insuficiență renală: Nu se recomandă administrarea Irinotecan Accord la pacienți cu insuficiență renală, deoarece nu au fost efectuate studii clinice la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici: Nu au fost efectuate studii specifice de farmacocinetică la pacienți vârstnici. Totuși, la această grupă de pacienți dozele trebuie stabilite cu atenție, având în vedere incidența crescută a afectării funcțiilor biologice. La această grupă de pacienți se impune o monitorizare mai intensă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului Irinotecan nu au fost stabilite încă la copii și adolescenți. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Irinotecan Accord este citotoxic. Pentru informații privind diluarea, precauțiile speciale de eliminare precum și alte informații privind manipularea vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Afecțiuni intestinale inflamatorii cronice și/sau ocluzie intestinală (vezi pct. 4.4).
- Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptarea (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Valori ale bilirubinemiei > de 3 ori decât limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență severă a măduvei osoase.
- Status de performanță OMS > 2.
- Utilizarea concomitentă cu sunătoare (vezi pct 4.5).
- Vaccinuri vii atenuate (vezi pct. 4.5).

Pentru contraindicații suplimentare referitoare la cetuximab, bevacizumab sau capecitabină, a se vedea informațiile privind aceste medicamente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Irinotecan Accord trebuie administrat în unități specializate în administrarea chimioterapiei citostatice și trebuie efectuată numai sub supravegherea unui medic specializat în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Având în vedere natura și incidența reacțiilor adverse, Irinotecan Accord trebuie prescris în următoarele cazuri numai după evaluarea beneficiului anticipat comparativ cu posibilele riscuri terapeutice:

- la pacienți cu factori de risc, în special cei cu status de performanță OMS = 2.
- în câteva cazuri rare, în care se apreciază că este puțin probabil ca pacienții să respecte recomandările privind abordarea terapeutică a reacțiilor adverse (necesitatea unui tratament imediat și de lungă durată a diareei, concomitent cu un consum crescut de lichide în cazul apariției diareei tardive). La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă în spital.

În cazul în care Irinotecan Accord este utilizat în monoterapie, în general se recomandă o schemă terapeutică cu administrare la fiecare 3 săptămâni. Cu toate acestea, la pacienții care necesită monitorizarea mai atentă sau care prezintă un risc special de neutropenie severă, poate fi luată în considerare schema de administrare săptămânală (vezi pct. 5.1)

Diaree tardivă

Pacienții trebuie să fie informați despre riscul de apariție a diareei tardive, care apare după mai mult de 24 de ore de la administrarea de Irinotecan Accord și în orice moment înainte de următorul ciclu de tratament. În cazul administrării în monoterapie, timpul median de apariție a primului scaun diareic a fost în ziua 5 după perfuzia cu irinotecan. Pacienții trebuie să se adreseze imediat medicului curant dacă apare diaree și să înceapă imediat tratamentul adecvat.

Pacienții cu risc crescut de diaree sunt cei la care s-a administrat anterior radioterapie abdominală/pelvină, cei cu hiperleucocitoză înainte de începerea tratamentului, cei cu status de performanță ≥ 2 și femeile. Dacă nu este tratată adecvat, diareea poate pune viața în pericol, în special dacă pacientul prezintă concomitent neutropenie.

Imediat după apariția primului scaun diareic, pacientul trebuie să înceapă să consume cantități mari de soluții de electroliți și trebuie inițiat imediat tratamentul antidiareic adecvat. Acest tratament antidiareic va fi recomandat de către departamentul în care s-a administrat Irinotecan Accord. După externarea din spital, pacientul trebuie să obțină medicamentele prescrise pentru tratamentul diareei astfel încât să poată începe tratamentul imediat ce apare diareea. În plus, pacienții trebuie să se adreseze medicului curant sau departamentului în cadrul căruia i se administrează Irinotecan Accord când/dacă apare diareea.

Tratamentul antidiareic recomandat de obicei constă în doze mari de loperamid (o doză inițială de 4 mg și apoi 2 mg la fiecare 2 ore). Acest tratament trebuie continuat timp de 12 ore după ultimul scaun diareic și nu trebuie modificat. În niciun caz loperamida nu trebuie administrat mai mult de 48 de ore consecutiv utilizând aceste doze, având în vedere riscul apariției ileusului paralytic, dar nici mai puțin de 12 ore.

În plus față de tratamentul antidiareic, trebuie administrat tratament profilactic cu antibiotice cu spectru larg, în cazul în care diareea este însoțită de neutropenie severă (număr de neutrofile < 500 celule/mm³).

În plus față de tratamentul cu antibiotice, se recomandă spitalizare pentru abordarea terapeutică a diareei, în următoarele situații:

- Diaree însoțită de febră,
- Diaree severă (necesitând hidratare pe cale intravenoasă),
- Diaree persistentă după 48 de ore de la inițierea tratamentului cu doze mari de loperamidă.

Loperamida nu trebuie administrată profilactic, nici măcar pacienților care au prezentat diaree tardivă în cadrul ciclurilor anterioare de tratament.

La pacienții care au avut diaree severă, se recomandă scăderea dozelor în cadrul ciclurilor de tratament ulterioare (vezi pct. 4.2).

Hematologie

În studiile clinice, frecvența neutropeniei de gradul 3 și 4 NCI CTC a fost semnificativ mai mare la pacienții care au primit iradiere abdominală/pelvină anterioară decât la cei care nu au primit o astfel de iradiere. Pacienții cu niveluri serice ale bilirubinei totale de referință de 1,0 mg/dL sau mai mult au avut, de asemenea, un risc semnificativ mai mare de a se confrunța în primul ciclu de neutropenie gradul 3 sau 4 decât cei cu niveluri ale bilirubinei de sub 1,0 mg/dL.

Se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei în timpul tratamentului cu Irinotecan Accord. Pacienții trebuie să fie atenționați asupra riscului de apariție a neutropeniei și asupra semnificației febrei. Neutropenia febrilă (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ și numărul de neutrofile ≤ 1000 celule/mm³) necesită tratament urgent în spital, cu antibiotice cu spectru larg administrate pe cale intravenoasă.

La pacienții care au prezentat reacții hematologice severe, se recomandă scăderea dozelor la administrările ulterioare (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu diaree severă prezintă risc crescut de infecții și toxicitate hematologică. La pacienții cu diaree severă, trebuie efectuată hemoleucograma completă.

Insuficiență hepatică

Înainte de inițierea tratamentului și înaintea fiecărui ciclu de tratament trebuie efectuate teste funcționale hepatice.

Trebuie efectuată monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei la pacienții cu valori ale bilirubinemiei cuprinse între 1,5 până la de 3 ori mai mari decât LSVN, ca urmare a reducerii clearance-ului irinotecanului (vezi pct. 5.2), crescând astfel riscul de hematotoxicitate la această grupă de pacienți. Irinotecan Accord nu trebuie administrat la pacienți cu valori ale bilirubinemiei $>$ de 3 ori decât LSVN (vezi pct. 4.3).

Greață și vărsături

Înainte de fiecare administrare a tratamentului cu Irinotecan Accord se recomandă tratament profilactic cu antiemetice. Au fost raportate frecvent greață și vărsături. Pacienții cu vărsături însoțite de diaree tardivă trebuie spitalizați cât mai curând posibil pentru tratament.

Sindrom colinergic acut

Dacă apare sindrom colinergic acut (manifestat cu diaree precoce și diferite alte semne și simptome cum sunt transpirații, crampe abdominale, mioză și hipersalivație), trebuie să se administreze sulfat de atropină (250 micrograme subcutanat) cu excepția cazurilor în care această procedură nu este clinic contraindicată (vezi pct. 4.8).

Aceste simptome pot fi observate în timpul sau la scurt timp după perfuzia cu irinotecan, sunt considerate a fi legate de activitatea anticolinesterazică a compusului inițial, și se așteaptă să apară mai frecvent la doze mai mari de irinotecan.

Este necesară precauție la pacienții cu astm bronșic. La pacienții care au prezentat un sindrom colinergic acut sever, se recomandă utilizarea profilactică de sulfat de atropină concomitent cu dozele ulterioare de Irinotecan Accord.

Tulburări respiratorii

Boala pulmonară interstițială, manifestată prin infiltrație pulmonară, apare mai puțin frecvent în timpul tratamentului cu irinotecan. Boala pulmonară interstițială se poate finaliza cu deces. Medicamentele pneumotoxice, radioterapia și factorii de stimulare a coloniilor, constituie factori de risc posibil asociați cu apariția bolii pulmonare interstițiale.

Pacienții cu factori de risc trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea simptomelor respiratorii înainte și în timpul tratamentului cu irinotecan.

Extravazare

Deși irinotecan nu este cunoscut ca o substanță vezicantă, trebuie luate măsuri pentru a evita extravazarea, precum și urmărirea apariției semnelor de inflamație la locul injectării. Dacă apare extravazarea, se recomandă spălarea la locul administrării și aplicarea locală de gheață.

Vârstnici

Având în vedere frecvența mai mare a afectării funcțiilor biologice la vârstnici, în special a funcției hepatice, stabilirea dozelor de Irinotecan Accord trebuie efectuată cu precauție la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Boală inflamatorie intestinală cronică și/sau obstrucție intestinală

Acești pacienți nu trebuie tratați cu Irinotecan Accord până ce obstrucția intestinală nu este rezolvată (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Au fost observate creșteri ale creatininei serice sau ureei sanguine. Au existat cazuri de insuficiență renală acută. Aceste evenimente au fost atribuite, în general complicații ale infecției sau deshidratări, legate de greață, vărsături sau diaree. De asemenea, au fost raportate cazuri rare de disfuncție renală din cauza sindromului de liză tumorală.

Terapia cu radiații

Pacienții care au primit anterior iradiere pelvină/abdominală prezintă risc crescut de mielosupresie în urma administrării de irinotecan. Medicii trebuie să fie precauți în tratarea pacienților cu iradiere prealabilă extensivă (de exemplu, > 25% din măduva osoasă iradiată și în decurs de 6 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu irinotecan). Ajustarea dozei se poate aplica la această grupă de pacienți (vezi pct 4.2).

Tulburări cardiace

Evenimente legate de ischemia cardiacă au fost observate după terapia cu irinotecan, în special la pacienții cu afecțiuni cardiace pre-existente, alți factori de risc pentru bolile cardiace sau chimioterapie citotoxică anterioară (vezi pct. 4.8).

În consecință, pacienții cu factori de risc cunoscuți trebuie monitorizați cu atenție și trebuie minimalizați toți factorii de risc modificabili (de exemplu fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie).

Tulburări vasculare

Irinotecanul a fost rareori asociat cu evenimente tromboembolice (embolie pulmonară, tromboză venoasă, și tromboembolismul arterial) la pacienți care prezintă factori de risc multipli, în plus față de neoplasmul de bază.

Pacienții cu activitate a UGT1A1 redusă

Pacienții care sunt metabolizatori lenți prin intermediul UGT1A1, cum ar fi pacienții cu sindrom Gilbert (de exemplu, homozigoți pentru variantele UGT1A1*28 sau *6) prezintă un risc crescut de neutropenie și diaree severă după tratamentul cu irinotecan. Acest risc crește odată cu doza de irinotecan.

Deși nu a fost stabilită o reducere precisă a dozei inițiale, trebuie luată în considerare o doză inițială redusă de irinotecan pentru pacienții care sunt metabolizatori lenți prin intermediul UGT1A1, în special pacienții cărora li se administrează doze >180 mg/m² sau pacienții debilitați. Trebuie luate în considerare ghidurile clinice aplicabile pentru recomandările privind dozele la această populație de pacienți.

Dozele ulterioare pot fi crescute în funcție de toleranța individuală a pacientului la tratament. Genotiparea UGT1A1 poate fi utilizată pentru a identifica pacienții cu risc crescut de neutropenie și diaree severă; cu toate acestea, utilitatea clinică a genotipării pre-tratament este incertă, deoarece polimorfismul UGT1A1 nu ține cont de toată toxicitatea observată în urma tratamentului cu irinotecan (vezi pct. 5.2).

Altele

Cazuri puțin frecvente de insuficiență renală, hipotensiune arterială sau insuficiență circulatorie au fost observate la pacienți care au prezentat episoade de deshidratare asociate cu diaree și/sau vărsături, sau sepsis.

Administrarea concomitentă de irinotecan cu inhibitori (de exemplu ketoconazol) sau inductori puternici ai izoenzimei CYP 3A4 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, apalutamidă) poate modifica metabolizarea irinotecanului și, ca urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Contracepția la femeile aflate la vârsta fertilă/pacienți de sex masculin:

Din cauza potențialului de genotoxicitate, recomandați pacientelor aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după ultima doză de irinotecan.

Din cauza potențialului de genotoxicitate, recomandați pacienților cu partenere aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză de irinotecan (vezi pct. 4.6).

Alăptarea

Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu Irinotecan Accord (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Atenționări privind excipienții:

Acest medicament conține sorbitol (vezi pct. 2). Sorbitolul este o sursă de fructoză. Pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să li se administreze acest medicament decât dacă este strict necesar.

Este posibil ca sugarii și copiii mici (cu vârsta mai mică de 2 ani) să nu fi fost încă diagnosticați cu IEF. Medicamentele (care conțin fructoză) administrate intravenos pot avea efecte cu potențial letal la persoane cu IEF și nu trebuie administrate la această populație decât dacă există o necesitate clinică foarte mare și nu sunt disponibile tratamente alternative.

Antecedente detaliate cu privire la simptomele de IEF trebuie colectate de la fiecare pacient înainte de a i se administra acest medicament.

Acest medicament conține sodiu < 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Sunătoarea: scăderea concentrației plasmatice a metabolitului irinotecanului, SN-38. În cadrul unui studiu farmacocinetic restrâns (n=5), în care a fost administrat irinotecan 350 mg/m² concomitent cu 900 mg sunătoare (*Hypericum perforatum*), s-a observat o reducere de 42% a concentrației plasmatice a metabolitului activ al irinotecanului, SN-38. În consecință, nu trebuie administrată sunătoare concomitent cu irinotecan.

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate (de exemplu, vaccinul pentru febra galbenă): Riscul de infecție generalizată asociată cu vaccinurile poate fi fatal. Utilizarea concomitentă este contraindicată în timpul tratamentului cu irinotecan și timp de 6 luni după întreruperea chimioterapiei. Pot fi administrate vaccinuri cu virusuri moarte sau inactivate; cu toate acestea, răspunsul poate fi diminuat.

Asocieri nerecomandate (vezi pct. 4.4)

Administrarea concomitentă de irinotecan cu inhibitori sau inductori puternici ai citocromului P450 3A4 (CYP 3A4) poate modifica metabolizarea irinotecanului și trebuie evitată (vezi pct. 4.4):

Medicamente puternic inductoare ale citocromului CYP 3A4 și/sau ale UGT1A1 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină sau apalutamidă):

Risc de scădere a expunerii la irinotecan, SN-38 și SN-38 glucuronoconjugat și reducerea efectelor farmacodinamice. Câteva studii au demonstrat faptul că administrarea concomitentă de medicamente anticonvulsivante inductoare ale CYP3A4 determină scăderea expunerii la irinotecan, SN-38 și SN-38 glucuronoconjugat și reducerea efectelor farmacodinamice. Efectele unor astfel de medicamente anticonvulsivante au fost evidențiate prin scăderea ASC a SN-38 și SN-38G cu 50% sau mai mult. În plus față de inducția enzimelor citocromului CYP3A4, creșterea glucuronoconjugării și creșterea excreției biliare pot avea un rol în reducerea expunerii la irinotecan și metabolii acestuia. De asemenea, în cazul fenitoină, menționăm riscul de exacerbare a convulsiilor ce rezultă din scăderea absorbției digestive a fenitoină prin intermediul medicamentelor citotoxice.

Inhibitori puternici ai citocromului CYP3A4: (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori de protează, claritromicină, eritromicină, telitromicină):

Un studiu a demonstrat faptul că administrarea concomitentă cu ketoconazol a determinat scăderea ASC a APC cu 87% și creșterea ASC a SN-38 cu 109% comparativ cu irinotecan administrat în monoterapie.

Inhibitori ai UGT1A1 (de exemplu, atazanavir, ketoconazol, regorafenib)

Risc de creștere a expunerii sistemice a SN-38, metabolitul activ al irinotecanului. Medicul trebuie să aibă în vedere acest lucru, dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată.

Alți inhibitori ai citocromului CYP 3A4: (de exemplu, crizotinib, idelalisib)

Risc de creștere a toxicității irinotecanului din cauza scăderii metabolizării irinotecanului de crizotinib sau idelalisib.

Avertisment privind utilizarea

Antagoniști de vitamina K: risc crescut de hemoragie și evenimente trombotice în cazul bolilor tumorale. Dacă sunt indicați antagoniști de vitamină K, trebuie monitorizat mai frecvent INR-ul (International Normalised Ratio).

Asocieri de luat în considerare

Medicamente imunosupresoare (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus): imunosupresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

Blocante neuromusculare: Nu poate fi exclusă existența unor interacțiuni între irinotecan și blocantele neuromusculare. Deoarece <clorhidratul de irinotecan 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă> prezintă activitate anticolinesterazică, medicamentele cu activitate anticolinesterazică pot prelungi efectele curarizante ale suxametonului și pot antagoniza blocul neuromuscular determinat de medicamentele nedepolarizante.

Alte asocieri

5-fluorouracil/acid folinic: Administrarea în asociere 5-fluorouracil/acid folinic în cadrul schemei terapeutice cu această asociere nu modifică farmacocinetica irinotecanului.

Bevacizumab: Rezultatele dintr-un studiu de interacțiune medicamentoasă specifică nu au demonstrat nici un efect semnificativ al bevacizumab asupra farmacocineticii irinotecan și a metabolitului său activ, SN-38. Cu toate acestea, acest lucru nu exclude o creștere a toxicității datorită proprietăților lor farmacologice.

Cetuximab: Nu există dovezi privind faptul că cetuximabul influențează profilul de siguranță al irinotecanului sau invers.

Medicamente antineoplazice (inclusiv flucitozina ca pro-medicament pentru 5-fluorouracil)
Reacțiile adverse la irinotecan, precum mielosupresia, pot fi exacerbate de către alte medicamente antineoplazice care au un profil similar de reacții adverse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția

Din cauza potențialului de genotoxicitate, recomandați pacientelor aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive extrem de eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după ultima doză de irinotecan (vezi pct. 4.4).

Din cauza potențialului de genotoxicitate, recomandați pacienților cu partenere aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză de irinotecan (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea irinotecanului la femeile gravide sunt limitate. Irinotecanul a avut efecte embriotoxice și teratogene la animale (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor din studiile la animale și a mecanismului de acțiune al irinotecanului, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să înceapă administrarea irinotecanului până la excluderea posibilității unei sarcini. Sarcina trebuie evitată dacă oricare dintre parteneri este tratat cu irinotecan.

Alăptarea

Datele disponibile sunt limitate, dar au sugerat că irinotecanul și metabolitul acestuia se excretă în laptele uman. În consecință, având în vedere posibilitatea apariției reacțiilor adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu irinotecan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Fertilitatea

Nu există date privind efectul irinotecanului asupra fertilității la om. La animale, reacțiile adverse ale irinotecanului asupra fertilității puilor au fost documentate (vezi pct. 5.3). **Înainte de inițierea administrării Irinotecan Accord, luați în considerare efectuarea de recomandări pentru pacienți cu privire la conservarea gameților.**

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Irinotecan Accord are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați despre posibilitatea apariției amețelilor sau tulburărilor de vedere în decursul a 24 de ore după administrarea Irinotecan Accord și sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă apar astfel de simptome.

4.8 Reacții adverse

STUDII CLINICE

Datele privind reacțiile adverse au fost colectate extensiv din studiile în cancerul colorectal metastazat; frecvențele sunt prezentate mai jos. Se estimează că reacțiile adverse pentru celelalte indicații sunt similare reacțiilor adverse prezentate de pacienții cu cancer colorectal.

Reacțiile adverse cele mai frecvente ($\geq 1/10$) ale irinotecanului de limitare a dozei sunt diareea tardivă (care apare la mai mult de 24 de ore după administrare) și tulburările sanguine, inclusiv neutropenie, anemie și trombocitopenie.

Neutropenia este un efect toxic care limitează doza. Neutropenia a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; numărul mediu de zile până la nadir a fost 8 zile, indiferent de utilizarea irinotecanului în monoterapie sau în terapie combinată.

Foarte frecvent a fost observat sindromul colinergic acut tranzitoriu sever. Principalele simptome au fost diareea precoce și diverse alte simptome cum sunt dureri abdominale, transpirații, mioză și hipersalivație care apar în timpul sau în primele 24 de ore după perfuzia cu irinotecan. Aceste simptome dispar după administrarea de atropină (vezi pct 4.4).

MONOTERAPIE

Următoarele reacții adverse considerate a fi posibil sau probabil legate de administrarea de irinotecan au fost raportate la 765 de pacienți, la doza recomandată de 350 mg / m² în monoterapie. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1 / 10$), frecvente ($\geq 1 / 100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1 / 1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1 / 10000$ și $<1 / 1000$), și foarte rare ($<1/10000$); necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse raportate la irinotecan în monoterapie (350 mg/m ² în schema de administrare la fiecare 3 săptămâni)		
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Neutropenie, anemie
	Frecvente	Trombocitopenie, neutropenie febrilă
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Sindrom colinergic
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale
	Frecvente	Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie (reversibilă)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Inflamație la nivelul mucoaselor, febră, astenie
Investigații	Frecvente	Creștere a creatininemiei, creștere a valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST), creștere a bilirubinemiei, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline

Descrierea reacțiilor adverse selectate (în monoterapie)

Diaree severă a fost observată la 20% dintre pacienții care respectă recomandările privind gestionarea diareei. Dintre ciclurile evaluabile, 14% au diaree severă. Timpul median până la apariția primului scaun lichid a fost în ziua 5 după perfuzia cu irinotecan.

Greață și vărsături au fost severe la aproximativ 10% dintre pacienții tratați cu antiemetice.

Constipația a fost observată la mai puțin de 10% dintre pacienți.

Neutropenia a fost observată la 78,7% dintre pacienți și a fost severă (număr de neutrofile <500 celule/mm³) la 22,6% dintre pacienți. Dintre ciclurile evaluabile, 18% au avut un număr de neutrofile sub 1000 celule/mm³; inclusiv 7,6%, cu un număr de neutrofile <500 celule/mm³. Recuperarea totală a fost atinsă, de obicei până în ziua 22.

Neutropenia febrilă a fost raportată la 6,2% dintre pacienți și la 1,7% din cicluri. Infecțiile au apărut la aproximativ 10,3% dintre pacienți (2,5% din cicluri) și au fost asociate cu neutropenie severă la aproximativ 5,3% dintre pacienți (1,1% din cicluri), și a avut ca rezultat decesul în 2 cazuri.

Anemia a fost raportată la aproximativ 58,7% dintre pacienți (8% cu hemoglobina <8 g / dl și 0,9% cu hemoglobina <6,5 g / dl).

Trombocitopenia (<100000 celule/mm³) a fost observată la 7,4% dintre pacienți și 1,8% din cicluri cu 0,9%, cu numărul trombocitelor ≤50,000 celule/mm³ și 0,2% din cicluri. Aproape toți pacienții au prezentat o recuperare până în ziua 22.

Sindromul colinergic

Sindromul colinergic acut sever tranzitoriu a fost observat la 9% dintre pacienții tratați în monoterapie.

Astenia a fost severă la mai puțin de 10% dintre pacienții tratați în monoterapie. Relația de cauzalitate cu irinotecan nu a fost stabilită în mod clar. Pirexia în absența infecției și fără neutropenie severă concomitentă, a apărut la 12% dintre pacienții tratați în monoterapie.

Teste de laborator

Creșteri tranzitorii și ușoare până la moderate ale valorilor serice ale transaminazelor, fosfatazei alcaline sau bilirubinei au fost observate la 9,2%, 8,1% și respectiv 1,8% dintre pacienți, în absența metastazelor hepatice

progresive. Creșteri tranzitorii și ușoare până moderate ale valorilor serice ale creatininei au fost observate la 7,3% dintre pacienți.

TERAPIA ASOCIATĂ

Reacțiile adverse prezentate la acest punct au fost raportate pentru irinotecan. Nu există dovezi că cetuximab influențează profilul de siguranță al irinotecanului sau *invers*. În cazul asocierii cu cetuximab, reacțiile adverse raportate în plus au fost reacții adverse anticipate pentru cetuximab (precum dermatita acneiformă, 88% din cazuri). Pentru informații privind reacțiile adverse raportate în cazul administrării irinotecan în asociere cu cetuximab, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cetuximab.

Reacțiile adverse raportate la pacienții tratați cu capecitabină în asociere cu irinotecan, în plus față de cele raportate în cazul administrării capecitabinei în monoterapie sau reacții adverse raportate cu o frecvență mai mare comparativ cu capecitabina în monoterapie, includ: *Foarte frecvente, toate gradele de reacții adverse:* tromboză/embolie; *Frecvente, toate gradele de reacții adverse:* hipersensibilitate, ischemie miocardică/infarct miocardic; *Frecvente, reacții adverse de gradul 3 și gradul 4:* neutropenie febrilă. Pentru informații complete privind reacțiile adverse ale capecitabinei, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Reacțiile adverse de gradul 3 și gradul 4 raportate la pacienți tratați cu capecitabină în asociere cu irinotecan și bevacizumab, în plus față de cele observate pentru capecitabină în monoterapie sau față de cele raportate cu o frecvență mai mare comparativ cu capecitabina în monoterapie, includ: *Frecvente, reacții adverse de gradul 3 și gradul 4:* neutropenie, tromboză/embolie, hipertensiune arterială și ischemie cardiacă/infarct miocardic. Pentru informații complete privind reacțiile adverse determinate de capecitabină și bevacizumab, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină și pentru bevacizumab.

Gradul 3 de hipertensiune arterială a fost principalul risc semnificativ implicat cu adăugarea de bevacizumab la irinotecan/5-FU/AF în bolus.

În plus, a existat o mică creștere în grad 3/4 a evenimentelor adverse de chimioterapie; diaree și leucopeniei cu acest regim, comparativ cu pacienții care au primit în bolus irinotecan/5-FU/AF. Pentru alte informații privind reacțiile adverse în asociere cu bevacizumab, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bevacizumab.

Irinotecanul a fost studiat în asociere cu 5-FU și AF pentru cancerul colorectal metastazat. Datele privind siguranța privind reacțiile adverse din studiile clinice demonstrează observarea foarte frecventă a de evenimente adverse de gradul 3 sau 4 NCI, legate posibil sau probabil de evenimente adverse ale sângelui și tulburări ale sistemului limfatic, tulburări gastro-intestinale și afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat (clasificare MedDRA pe sisteme și organe).

Următoarele reacții adverse considerate a fi posibil sau probabil determinate de administrarea irinotecan au fost raportate la 145 de pacienți tratați cu irinotecan în asociere cu 5FU/AF în schema terapeutică cu administrarea unei doze recomandate de 180 mg/m² la fiecare două săptămâni.

Reacțiile adverse raportate la irinotecan în terapia asociată (180 mg/m ² în schema de administrare la 2 săptămâni)		
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie, neutropenie, anemie
	Frecvente	Neutropenie febrilă
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Sindrom colinergic

Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree, vărsături, greață
	Frecvente	Dureri abdominale, constipație
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST), creștere a valorilor bilirubinemiei și a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie (reversibilă)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Inflamație la nivelul mucoaselor, astenie
	Frecvente	Febră

Descrierea reacțiilor adverse selectate (terapie asociată)

Diaree severă a fost observată la 13,1% dintre pacienții care urmează recomandările pentru gestionarea diareei. Dintre ciclurile evaluabile, 3,9% au diaree severă.

A fost observată o incidență mai mică de **greață și vărsături** severe (2,1% și 2,8% dintre pacienți).

Constipația cauzată de administrarea de irinotecan și loperamidă a fost observată la 3,4% dintre pacienți.

Neutropenia a fost observată la 82,5% dintre pacienți și a fost severă (număr de neutrofile <500 celule/mm³) la 9,8% dintre pacienți. Dintre ciclurile evaluabile, 67,3% au avut un număr de neutrofile sub 1000 celule/mm³, inclusiv 2,7%, cu un număr de neutrofile <500 celule/mm³. Recuperarea totală a fost atinsă, de obicei în termen de 7-8 zile.

Neutropenia febrilă a fost raportată la 3,4% dintre pacienți și la 0,9% din cicluri. Infecțiile au apărut la aproximativ 2% dintre pacienți (0,5% din cicluri) și au fost asociate cu neutropenie severă la aproximativ 2,1% dintre pacienți (0,5% din cicluri), și a avut ca rezultat decesul într-un caz.

Anemia a fost raportată la 97,2% dintre pacienți (2,1%, cu hemoglobina <8 g/dL).

Trombocitopenia (<100000 celule/mm³) a fost observată la 32,6% dintre pacienți și 21,8% din cicluri. Nu a fost observată trombocitopenie severă (<50000 celule/mm³).

Sindromul colinergic acut

Sindromul colinergic acut sever tranzitoriu a fost observat la 1,4% dintre pacienții tratați în terapie asociată.

Astenia a fost severă la 6,2% dintre pacienții tratați în terapie asociată. Relația de cauzalitate cu irinotecan nu a fost stabilită în mod clar.

Pirexia în absența infecției și fără neutropenie severă concomitentă, a apărut la 6,2% dintre pacienții tratați în terapie asociată.

Testele de laborator

Valori serice tranzitorii (clasele 1 și 2) ale SGOT, SGPT, fosfatazei alcaline sau bilirubinei au fost observate la 15%, 11%, 11% și respectiv 10% dintre pacienți, în absența metastazelor hepatice progresive. Valori tranzitorii de gradul 3 au fost observate la 0%, 0%, 0% și respectiv 1% dintre pacienți. Nu s-a observat niciun grad 4.

Creșteri ale amilazei și/sau lipazei au fost foarte rar raportate.

Au fost raportate cazuri rare de hipokaliemie și hiponatremie în principal legate de diaree și vărsături.

ALTE EVENIMENTE ADVERSE RAPORTATE ÎN STUDII CLINICE PENTRU IRINOTECAN, CU SCHEMA DE ADMINISTRARE SĂPTĂMÂNALĂ

Următoarele evenimente suplimentare legate de medicament au fost raportate în studii clinice cu irinotecan: durere, sepsis, afectare anorectală, infecție gastro-intestinală cu candida, hipomagnezemie, erupție cutanată tranzitorie, semne cutanate, tulburări de mers, confuzie, cefalee, sincopă, hiperemie facială, bradicardie, infecție de tract urinar, mastodinie, valoare serică crescută a gama-glutamyltransferazei, extravazare și sindrom de liză tumorală, tulburări cardiovasculare (angină pectorală, stop cardiac, infarct miocardic, ischemie miocardică, tulburare vasculară periferică, tulburare vasculară) și evenimente tromboembolice (tromboză arterială, infarct cerebral, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă, embolie periferică, embolie pulmonară, tromboflebită, tromboză și moarte subită) (vezi pct. 4.4).

SUPRAVEGHEREA DUPĂ PUNEREA PE PIAȚĂ

Frecvențele din supravegherea de după punerea pe piață nu sunt cunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat
Infecții și infestări	Colită pseudomembranoasă, dintre care una a fost documentată bacteriologic (<i>Clostridium difficile</i>) Sepsis Infecții fungice* Infecții virale†
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie cu anticorpi antitrombocitari
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	Deshidratare (din cauza diareei și vărsăturilor) Hipovolemie
Tulburări ale sistemului nervos	Tulburări de vorbire, în general de natură tranzitorie, în unele cazuri, evenimentul a fost atribuit sindromului colinergic observat în timpul sau la scurt timp după perfuzia cu irinotecan Parestezie Contracții musculare involuntare
Tulburări cardiace	Hipertensiune arterială (în timpul sau după perfuzie) Insuficiență cardiocirculatorie‡
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială‡
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Boala pulmonară interstițială, prezentată sub formă de infiltrate pulmonare, este mai puțin frecventă în timpul terapiei cu irinotecan; au fost raportate reacții precoce, cum este dispneea (vezi pct. 4.4). Dispnee (vezi pct. 4.4) Sughiț
Tulburări gastro-intestinale	Obstrucție intestinală Ileus: au fost raportate, de asemenea, cazuri de ileus fără colită anterioară Megacolon Hemoragie gastro-intestinală Colită; în unele cazuri, colita a fost complicată cu ulcerare, sângerare, ileus sau infecție. Tiflită Colită ischemică Colită ulcerativă Creștere a concentrației plasmatice a enzimelor pancreatice, simptomatică sau asimptomatică a Perforație intestinală

Tulburări hepatobiliare	Hepatită steatozică Steatoză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală și insuficiență renală acută, în special la pacienții cu infecții și/sau care prezintă depleție lichidiană din cauza toxicităților gastro- intestinale severe. [‡] Insuficiență renală [‡]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la nivelul locului de perfuzare
Investigații diagnostice	Creștere a amilazemiei Creștere a lipazemiei Hipokaliemie Hiponatremie legată în principal de diaree și vărsături Creșterea valorilor serice ale transaminazelor (adică AST și ALT) în absența metastazelor hepatice progresive a fost raportată foarte rar.

* de exemplu pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, aspergiloză bronhopulmonară, candidoză sistemică.

† de exemplu Herpes zoster, gripă, reactivare a hepatitei B, colită cu citomegalovirus.

‡Au fost observate cazuri mai puțin frecvente de insuficiență renală, hipotensiune arterială sau insuficiență cardiocirculatorie la pacienții care au manifestat episoade de deshidratare asociată cu diaree și/sau vărsături sau sepsis.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniști din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

S-au raportat cazuri de supradozaj la doze de până la aproximativ două ori dozele recomandate, care se pot finaliza cu deces. Cele mai importante reacții adverse raportate au fost neutropenia severă și diareea severă.

Tratament

Nu este cunoscut un antidot pentru Irinotecan Accord. Trebuie instituite măsuri suportive pentru a preveni deshidratarea prin diaree și pentru a trata complicațiile infecțioase.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice; inhibitor al topoizomerazei I
codul ATC: L01CE02

Mecanism de acțiune

Date experimentale

Irinotecan este un derivat semisintetic al camptotecinei. Este un medicament antineoplazic care acționează ca inhibitor specific al ADN- topoizomerazei I. În majoritatea țesuturilor este metabolizat de carboxilesterază la SN-38, care s-a constatat că este mult mai activ decât irinotecanul asupra topoizomerazei I purificată și prezintă activitate citotoxică mai puternică decât irinotecanul asupra câtorva linii celulare tumorale la murine și om. Inhibarea ADN-topoizomerazei I de către irinotecan sau SN-38 induce leziuni ale ADN monocatenar care blochează furca de replicare a ADN-ului și sunt responsabile pentru activitatea citotoxică. S-a constatat că această activitate citotoxică este dependentă de timp și a fost specifică fazei S.

In vitro, s-a constatat că irinotecanul și SN-38 nu sunt recunoscuți eficace de către mecanismul de rezistență polimedicamentoasă (MDR) mediat de glicoproteina-P și prezintă activitate citotoxică asupra liniilor celulare rezistente la doxorubicină și vinblastină.

În plus, irinotecanul are un spectru larg de activitate antitumorală *in vivo* asupra modelelor tumorale murine (adenocarcinom de duct pancreatic P03, adenocarcinom mamar MA16/C, adenocarcinoame de colon C38 și C51) și asupra xenogrefelor umane (adenocarcinom de colon Co-4, adenocarcinom mamar Mx-1, adenocarcinoame gastrice ST-15 și SC-16). Irinotecanul este, de asemenea, activ asupra tumorilor care exprimă MDR mediată de glicoproteina-P (leucemie P388 rezistentă la vincristină și doxorubicină).

Pe lângă activitatea antitumorală a irinotecanului, efectul farmacologic cel mai relevant al irinotecanului este inhibarea acetilcolinesterazei.

Date clinice

Terapie asociată ca tratament de primă linie a carcinomului colorectal metastazat

În asociere cu acid folinic și 5-fluorouracil

A fost efectuat un studiu clinic de fază III la 385 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat, netratați anterior, cărora li s-a administrat schema terapeutică la două săptămâni (vezi pct. 4.2) sau cea săptămânală. În cazul schemei de tratament la două săptămâni, în ziua 1, administrarea de clorhidat de irinotecan trihidrat în doză de 180 mg/m² o dată la fiecare 2 săptămâni este urmată de perfuzie cu acid folinic (200 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 2 ore) și 5-fluorouracil (400 mg/m² în *bolus* intravenos, urmat de 600 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 22 de ore). În ziua 2, acidul folinic și 5-fluorouracilul sunt administrate în aceleași doze și scheme de tratament. În schema terapeutică săptămânală, administrarea de irinotecan în doză de 80 mg/m² este urmată de perfuzie cu acid folinic (500 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 2 ore) și apoi de 5-fluorouracil (2300 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 24 de ore) la distanță de 6 săptămâni.

În studiul cu terapie asociată cu cele două scheme de tratament prezentate mai sus, eficacitatea irinotecanului a fost evaluată la 198 de pacienți tratați:

	Tratamente asociate (n=198)	Schemă terapeutică săptămânală (n=50)	Schemă terapeutică la 2 săptămâni (n=148)

	Irinotecan +5FU/AF	5FU/AF	Irinotecan +5FU/AF	5FU/AF	Irinotecan +5FU/AF	5FU/AF
Rata de răspuns (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Valoare p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Valoarea mediană a timpului până la progresie (luni)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Valoare p	p<0,001		NS		p=0,001	
Durată mediană a răspunsului (luni)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Valoare p	NS		p=0,043		NS	
Durată mediană a răspunsului și stabilizare (luni)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valoare p	p<0,001		NS		p=0,003	
Valoare mediană a timpului până la eșecul tratamentului (luni)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valoare p	p=0,0014		NS		P<0,001	
Supraviețuire mediană (luni)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valoare p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracil

AF: acid folinic

NS: nesemnificativ

*: Conform protocolului de analiză populațională

În cazul schemei de tratament săptămânal, incidența diareei severe a fost 44,4% la pacienții tratați cu irinotecan în asociere cu 5FU/AF și 25,6% la pacienții tratați cu 5FU/AF în monoterapie. Incidența neutropeniei severe (număr de neutrofile < 500 celule/mm³) a fost 5,8% la pacienții tratați cu irinotecan în asociere cu 5FU/AF și la 2,4% din pacienții tratați cu 5FU/AF în monoterapie.

În plus, valoarea mediană a timpului până la deteriorarea definitivă a statusului de performanță a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu irinotecan în asociere decât în grupul tratat cu 5FU/AF în monoterapie (p=0,046).

Calitatea vieții a fost evaluată în cadrul acestui studiu clinic de fază III utilizându-se chestionarele EORTC QLQ-C30. Timpul până la deterioararea definitivă a apărut în mod constant mai târziu în grupul tratat cu irinotecan. Evoluția Stării Generale de Sănătate/Calității vieții a fost ușor mai bună în grupul tratat cu irinotecan în asocieri, deși nesemnificativ, demonstrând faptul că eficacitatea irinotecanului utilizat în asocieri poate fi obținută fără a afecta calitatea vieții.

În asocieri cu bevacizumab

Un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu orb, controlat activ a evaluat administrarea bevacizumab în asocieri cu irinotecan/5FU/AF ca tratament de primă linie a carcinomului de colon sau rect metastazat (studiu AVF2107g). Asocierea bevacizumab la irinotecan/5FU/AF a determinat creșterea semnificativă statistic a supraviețuirii generale. Beneficiul clinic, măsurat prin supraviețuirea generală, a fost observat la toate subgrupurile pre-specificate de pacienți, incluzând cele definite prin vârstă, sex, status de performanță, localizarea tumorii primare, număr de organe afectate și durata bolii metastazate. A se vedea, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bevacizumab. Rezultatele privind eficacitatea obținute în cadrul studiului AVF2107g sunt prezentate în tabelul de mai jos.

	AVF2107g	
	Braț 1 Irinotecan/5FU/AF +placebo	Braț 2 Irinotecan/5FU/AF +bevacizumab ^a
Număr de pacienți	411	402
Supraviețuire generală		
Valoare mediană a timpului (luni)	15,6	20,3
Interval de încredere 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Risc relativ ^b		0,660
Valoare p		0,00004
Supraviețuire fără progresie		
Valoare mediană a timpului (luni)	6,2	10,6
Risc relativ		0,54
Valoare p		0,0001
Rata de răspuns general		
Procent (%)	34,8	44,8
ÎI 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valoare p		0,0036
Durata răspunsului		
Valoarea mediană a timpului (luni)	7,1	10,4
Percentila 25–75 (luni)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni.

^b Comparativ cu brațul de control.

În asocieri cu cetuximab

EMR 62 202-013: acest studiu randomizat efectuat la pacienți cu neoplasm colorectal metastazat la care nu s-a administrat anterior tratament pentru boala metastatică, a comparat asocierea cetuximab și irinotecan plus 5-fluorouracil/acid folinic (5-FU/AF) în perfuzie (599 de pacienți) cu cetuximab în monoterapie (599 de pacienți). Procentul de pacienți cu tumori care prezintă KRAS de tip sălbatic în populația de pacienți evaluați a fost 64%.

Datele de eficacitate rezultate din acest studiu sunt prezentate în tabelul de mai jos:

	Populație generală		Populație care prezintă gena KRAS de tip sălbatic	
Variabilă/statistică	Cetuximab în asociere cu FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab în asociere cu FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
RRO				
% (Î 95%)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
Valoarea p	0,0038		0,0025	
SFP				
Risc relativ (Î 95%)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Valoare p	0,0479		0,0167	

Î = interval de încredere, FOLFIRI = irinotecan în asociere cu 5-FU/FA în perfuzie, RRO = rata de răspuns obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau parțial), SFP = timp de supraviețuire fără progresia bolii.

În asociere cu capecitabină

Datele rezultate în cadrul unui studiu clinic controlat de fază III (CAIRO), randomizat, susțin utilizarea de capecitabină în doză inițială de 1000 mg/m² timp de 2 săptămâni la intervale de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan ca tratament de primă linie, la pacienți cu neoplasm colorectal metastazat. 820 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie tratament secvențial (n=410), fie tratament asociat (n=410). Tratamentul secvențial a constat în tratamentul de primă linie cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile), tratament de linia a doua cu irinotecan (350 mg/m² în ziua 1) și ca tratament de a treia linie cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile) în asociere cu oxaliplatină (130 mg/m² în ziua 1).

Tratamentul asociat a constat în tratamentul de primă linie cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile) în asociere cu irinotecan (250 mg/m² în ziua 1) (XELIRI) și tratament de linia a doua cu capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile) în asociere cu oxaliplatină (130 mg/m² în ziua 1). Toate ciclurile de tratament au fost administrate la intervale de 3 săptămâni. În tratamentul de primă linie, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii la populația în intenție de tratament a fost 5,8 luni (Î 95%, 5,1 -6,2 luni) pentru grupul de tratament cu capecitabină în monoterapie și 7,8 luni (Î 95%, 7,0-8,3 luni) (pentru XELIRI) pentru grupul de tratament cu capecitabină în asociere cu irinotecan (p=0,0002).

Date provenite dintr-o analiză interimară a unui studiu clinic de fază II, multicentric, randomizat, controlat (AIO KRK 0604) susțin utilizarea capecitabinei în doză inițială de 800 mg/m² timp de 2 săptămâni la intervale de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan (XELIRI) și bevacizumab în tratamentul de primă linie la pacienți cu neoplasm colorectal metastazat. 115 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra capecitabină în asociere cu irinotecan (XELIRI) și bevacizumab: capecitabină (800 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmat de o perioadă liberă de 7 zile), irinotecan (200 mg/m² în perfuzie cu durată de 30 de minute în ziua 1 la fiecare 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg în perfuzie cu durată de 30 până la 90 de minute în ziua 1 la fiecare 3 săptămâni); un număr total de 118 pacienți a fost randomizat pentru a li se administra capecitabină în asociere cu oxaliplatină plus bevacizumab: capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmat de o perioadă liberă de 7 zile), oxaliplatină (130 mg/m² în perfuzie cu durată de 2 ore în ziua 1 la fiecare 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg în perfuzie cu durată de 30 până la 90 de minute în ziua 1 la fiecare 3 săptămâni). Supraviețuirea fără progresia bolii la 6 luni la populația în intenție de tratament a fost de 80% (capecitabină în asociere cu irinotecan (XELIRI) în asociere cu bevacizumab) față de 74% (XELOX în asociere cu bevacizumab). Rata de răspuns general (răspuns complet

plus răspuns parțial) a fost de 45% (XELOX în asociere cu bevacizumab) față de 47% (XELIRI în asociere cu bevacizumab).

Administrare în monoterapie ca tratament de linia a doua în carcinomul colorectal metastazat

Au fost efectuate studii clinice de fază II/III la mai mult de 980 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat, care nu a răspuns la tratamentul anterior cu 5-FU, utilizând schema de tratament cu administrare la 3 săptămâni. Eficacitatea irinotecanului a fost evaluată la 765 de pacienți pentru care la înrolarea în studiu, era documentată progresia bolii în cazul tratamentului cu 5-FU.

	Fază III					
	Irinotecan în comparație cu tratament suportiv			Irinotecan în comparație cu 5FU		
	Irinotecan n=183	Tratament suportiv n=90	Valori p	Irinotecan n=127	5FU n=129	Valori p
Supraviețuire fără progresie 6 luni (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03
Supraviețuire la 12 luni (%)	36,2 ^{*)}	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Valoare mediană a supraviețuirii (luni)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: nu este cazul

*: Diferență semnificativă statistic

În cadrul studiilor de fază II, efectuate la 455 de pacienți cu schema de tratament cu administrare la 3 săptămâni, supraviețuirea fără progresie la 6 luni a fost 30% și supraviețuirea mediană a fost 9 luni. Timpul mediu până la progresie a fost 18 săptămâni.

În plus, au fost efectuate studii de fază II necomparative, în care au fost incluși 304 pacienți la care s-a utilizat schema de tratament cu administrare săptămânală, cu doze de 125 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă în decurs de 90 de minute timp de 4 săptămâni consecutive, urmate de 2 săptămâni pauză. În cadrul acestor studii, timpul median până la progresie a fost 17 săptămâni și supraviețuirea mediană a fost 10 luni. Un profil de siguranță similar a fost observat în cazul schemei de tratament cu administrare săptămânală la 193 de pacienți cu doza inițială de 125 mg/m², comparativ cu schema de tratament cu administrare la fiecare 3 săptămâni. Valoarea mediană a timpului până la apariția primului scaun diareic a fost în ziua 11.

În asociere cu cetuximab după eșecul terapiei citotoxice incluzând irinotecan

Eficacitatea asocierii cetuximab cu irinotecan a fost investigată în cadrul a două studii clinice. La un număr de 356 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat având exprimate EGFR, la care tratamentul citotoxic cu irinotecan a eșuat recent și care au avut un status de performanță Karnofsky de minim 60, dar dintre care majoritatea au avut 0status de performanță Karnofsky $\geq$ 80, s-a administrat tratament asociat.

EMR 62 202-007: Acest studiu randomizat, a comparat asocierea irinotecanului cu cetuximab (218 pacienți) cu cetuximab în monoterapie (111 pacienți).

IMCL CP02-9923: Acest studiu deschis, cu un singur braț de tratament, a investigat terapia asociată la 138 de pacienți.

Datele privind eficacitatea, obținute din aceste studii sunt prezentate în tabelul următor:

Studiu	N	RRO		RCB		SFP (luni)		SG (luni)	
		n (%)	95% ÎÎ	n (%)	95% ÎÎ	Valoare mediană	95% ÎÎ	Valoare mediană	95% ÎÎ
Cetuximab + irinotecan									
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
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,4, 2,0	„4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

ÎÎ = interval de încredere, RCB = rata de control al bolii (pacienți cu răspuns complet, răspuns parțial sau boală stabilă cel puțin 6 săptămâni), RRO = procent de răspuns obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau parțial), SG = Timp de supraviețuire generală, SFP = supraviețuire fără progresie.

Eficacitatea cetuximab în asociere cu irinotecan a fost superioară monoterapiei cu cetuximab, în ceea ce privește rata de răspuns obiectiv (RRO), rata de control a bolii (RCB) și supraviețuirea fără progresie (SFP). În cadrul studiului clinic randomizat nu s-au demonstrat efecte asupra supraviețuirii generale (risc relativ 0,91, $p = 0,48$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După terminarea perfuziei cu doza recomandată de 350 mg/m², valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime de irinotecan și SN-38 a fost 7,7 micrograme/ml și respectiv, 56 ng/ml iar valorile medii ale ASC au fost 34 micrograme•h/ml și respectiv, 451 ng•h/ml. În general, pentru SN-38, s-a observat o variabilitate interindividuală crescută a parametrilor farmacocinetici.

Distribuție

În cadrul unui studiu de fază I efectuat la 60 de pacienți cu o schemă de tratament în care s-a administrat la fiecare trei săptămâni 100 până la 750 mg/m² irinotecan în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute, volumul de distribuție la starea de echilibru (Vss) a fost de 157 l/m².

In vitro, legarea irinotecanului și a SN-38 de proteinele plasmatice a fost aproximativ 65% și respectiv, 95%.

Metabolizare

Studiile de farmacocinetică privind distribuția medicamentului și metabolismul, efectuate cu irinotecan marcat cu ^{14}C au arătat că mai mult de 50% din doza de irinotecan administrată intravenos se excretă sub formă nemodificată, 33 % în materiile fecale în principal prin bilă și 22% în urină.

Există două căi metabolizate, fiecare însumând cel puțin 12% din doză:

- Hidroliza efectuată de carboxilesterază, rezultând metabolitul activ SN-38. SN-38 este eliminat în principal prin glucuronoconjugare și ulterior este eliminat prin bilă și excreție renală (mai puțin de 0,5% din doza de irinotecan). SN-38 glucuronoconjugat este probabil hidrolizat ulterior la nivel intestinal.
- Oxidare prin intermediul izoenzimelor 3A ale citocromului P450 rezultând ruperea inelului exterior piperidinic cu formarea de APC (derivat de acid aminopentanoic) și NPC (derivat primar aminic) (vezi pct. 4.5).

Irinotecanul nemodificat este principalul component din plasmă, urmat de APC, SN-38 glucuronoconjugat și SN-38. Numai SN-38 prezintă activitate citotoxică semnificativă.

Eliminare

În cadrul unui studiu clinic de fază I, efectuat la 60 de pacienți cu o schemă de tratament în care s-a administrat la fiecare trei săptămâni 100 până la 750 mg/m² irinotecan în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute, s-a demonstrat faptul că cinetica eliminării irinotecanului este de tip ordinul II sau III. Clearance-ul plasmatic mediu a fost 15 l/oră/m². Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a primei faze a cineticii de ordinul III a fost 12 minute, din faza a doua 2,5 ore și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 14,2 ore. SN-38 a demonstrat o cinetică de eliminare de ordinul II cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 13,8 ore.

Clearance-ul irinotecanului este cu aproximativ 40% mai mic la pacienții cu valori ale bilirubinemiei de 1,5 până la de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN). La acești pacienți o doză de irinotecan de 200 mg/m² determină o expunere comparabilă cu cea observată la doza de 350 mg/m² la pacienți cu neoplasm care au parametri hepatici normali.

Liniaritate/Non-liniaritate

O analiză populațională a farmacocineticii irinotecanului a fost efectuată la 148 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat, tratat cu diferite scheme de tratament și cu diferite doze, în cadrul unor studii clinice de fază II. Parametrii farmacocinetici care s-au estimat pe un model tricompartmental au fost similari cu cei observați în cadrul studiilor clinice de fază I. Toate studiile au demonstrat faptul că expunerea la irinotecan (CPT-11) și SN-38 crește proporțional cu doza de CPT-11 administrată; farmacocinetica lor este independentă de numărul anterior de cicluri de tratament și schema de administrare.

Relația(ile) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Intensitatea efectelor toxice principale raportate în cazul irinotecanului (de exemplu leuconutropenie și diaree) sunt în relație cu expunerea (ASC) la medicament și metabolitul SN-38. Au fost observate corelații semnificative între toxicitatea hematologică (scăderea numărului de leucocite și valori maxime ale neutrofilelor) sau intensitatea diareei și valorile ASC atât pentru irinotecan cât și pentru SN-38 în monoterapie.

Pacienții cu activitate redusă a UGT1A1

Uridin difosfat glucuronil-transferaza 1A1 (UGT1A1) este implicată în dezactivarea metabolică a SN-38, metabolitul activ al irinotecanului inactiv SN-38 glucuronoconjugat (SN-38G). Gena UGT1A1 este foarte polimorfă, determinând capacități de metabolizare variabile între indivizi. Cele mai bine caracterizate variante genetice ale genei UGT1A1 sunt UGT1A1*28 și UGT1A1*6. Aceste variante și alte deficiențe congenitale în

expresia UGT1A1 (cum sunt sindromul Gilbert și Crigler-Najjar) sunt asociate cu activitatea redusă a acestei enzime.

Pacienții care sunt metabolizatori lenți prin intermediul UGT1A1 (de exemplu, pacienții homozigoți pentru variantele UGT1A1*28 sau *6) prezintă un risc crescut de reacții adverse, precum neutropenia și diareea, în urma administrării irinotecanului, ca o consecință a acumulării SN-38. Conform datelor din mai multe meta-analize, riscul este mai mare pentru pacienții cărora li se administrează doze de irinotecan > 180 mg/m² (vezi pct. 4.4).

Pentru a identifica pacienții care prezintă un risc crescut de a manifesta neutropenie severă și diaree severă, poate fi utilizată analiza genotipului UGT1A1. Gena UGT1A1*28 în stare homozigotă există cu o frecvență între 8 și 20 % în populația europeană, africană, din Orientul Apropiat și latino. Varianta *6 este aproape absentă în rândul acestor populații. În populația din Asia de Est, frecvența *28/*28 este de aproximativ 1-4 %, 3-8 % pentru *6/*28 și 2-6 % pentru *6/*6. În rândul populației din Asia Centrală și de Sud, frecvența *28/*28 este de aproximativ 17 %, 4 % pentru *6/*28 și 0,2 % pentru *6/*6.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat că irinotecanul și SN-38 sunt mutagene *in vitro* în testul pentru aberații cromozomiale efectuate pe celule-CHO ca și *in vivo* în cadrul testului micronucleilor efectuat la șoareci.

Totuși, nu s-a demonstrat potențial mutagen în cadrul testului Ames.

La șobolanii la care s-au administrat o dată pe săptămână timp de 13 săptămâni doze maxime de 150 mg/m² (care reprezintă mai puțin de jumătate din doza recomandată la om), nu s-au raportat tumori în relație cu tratamentul de 91 de zile după terminarea acestuia.

Au fost efectuate studii de toxicitate după doze unice și repetate cu irinotecan la șoareci, șobolani și câini. Principalele efecte toxice observate au fost la nivelul sistemului hematopoietic și limfatic. La câini, s-a raportat diaree tardivă asociată cu atrofie și necroză focală a mucoasei intestinale. La câine a fost observată de asemenea alopecie.

Severitatea acestor efecte a fost dependentă de doză și reversibilă.

Reproducerea

Irinotecanul a fost teratogen la șobolani și iepuri la doze mai mici decât doza terapeutică la om. La șobolani, puii născuți din animalele tratate, cu anomalii externe, au prezentat o scădere a fertilității. Acest lucru nu a fost observat la puii normali din punct de vedere morfologic. La femelele gestante de șobolani a existat o scădere a greutateii placentei și o scădere a viabilității fetale a puilor și creșterea anomaliilor comportamentale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sorbitol (E 420)
Acid lactic
Hidroxid de sodiu 1 N (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric 10% (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile
Azot

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6. (vezi și pct. 4.2)

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a flaconului sigilat este de 3 ani.

Soluția de irinotecan este stabilă fizic și chimic cu soluții perfuzabile (soluție de clorură de sodiu 0,9% (m/v) și soluție de glucoză 5% (m/v)) timp de până la 28 de zile atunci când este depozitat în containere din PEJD sau PVC la temperatura de 5 °C sau la 25 °C și protejate de lumină. În cazul expunerii la lumină, stabilitatea fizico-chimică a fost demonstrată până la 3 zile.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, intervalele de păstrare în perioada de utilizare și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului, și nu ar trebui în mod normal să depășească 24 de ore la 2-8 °C cu excepția situației în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2 ml

Concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon din sticlă brună de tip I, de capacitate 5 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic de culoare gri și sigiliu de tip flip off din aluminiu de culoare portocalie.

5 ml

Concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon din sticlă brună de tip I, de capacitate 5 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic de culoare gri și sigiliu de tip flip off din aluminiu de culoare roșie.

15 ml

Concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon din sticlă brună de tip I, de capacitate 20 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic de culoare gri și sigiliu de tip flip off din aluminiu de culoare portocalie.

25 ml

Concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon din sticlă brună de tip I, de capacitate 30 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic de culoare gri și sigiliu de tip flip off din aluminiu de culoare portocalie.

50 ml

Concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon din sticlă brună de tip I, de capacitate 50 ml, închis cu dop din cauciuc westar silicon 1 de culoare gri și sigiliu de tip flip off din aluminiu de culoare portocalie.

Mărimi de ambalaj

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Similar tuturor medicamentelor antineoplazice, trebuie acordată atenție manipulării soluției de irinotecan. Trebuie utilizată o cameră de protecție și mănuși de protecție precum și halat de protecție. Dacă nu este disponibilă o cameră de protecție, trebuie utilizată o mască de protecție și ochelari de protecție.

În cazul în care soluția sau soluția perfuzabilă de irinotecan trebuie să intre în contact cu pielea, spălați imediat și abundent cu apă și săpun. În cazul în care soluția sau soluția perfuzabilă de irinotecan trebuie să intre în contact cu membranele mucoase, se spală imediat cu apă.

Prepararea pentru administrare perfuzie intravenoasă:

Similar altor medicamente injectabile, soluția de irinotecan trebuie să fie preparată în condiții aseptice (vezi punctul 6.3).

Dacă se observă orice precipitat în flacoane sau după diluare, medicamentul trebuie eliminat în conformitate cu procedurile standard de eliminare a medicamentelor citostatice.

Se retrage aseptically cantitatea necesară de soluție de irinotecan din flacon cu o seringă calibrată și se injectează într-o pungă de perfuzie de 250 ml sau flacon conținând fie soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție de glucoză 5%. Perfuzia trebuie să fie bine amestecată prin rotire manuală.

Eliminare:

Pentru o singură utilizare.

Toate materialele utilizate pentru preparare și administrare trebuie eliminate în conformitate cu procedurile standard ale spitalului aplicabile medicamentelor citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677
Warszawa
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14198/2021/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – August 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024