

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irinotecan Kabi 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Concentratul conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 20 mg/ml (echivalent cu irinotecan 17,33 mg/ml).

Un flacon cu 2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 40 mg.

Un flacon cu 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 100 mg.

Un flacon cu 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 300 mg.

Un flacon cu 25 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 500 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare ml conține sorbitol (E420) 45 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Concentratul este o soluție de culoare galben deschis, fără particule vizibile.

pH: 3,0 până la 3,8

Osmolaritate: 250 până la 400 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- în asociere cu 5-fluorouracil și acid folinic, la pacienți la care nu s-a efectuat anterior chimioterapie pentru tratamentul formelor avansate ale bolii;
- ca monoterapie, la pacienții care nu au răspuns la o schemă de tratament conținând 5-fluorouracil.

Irinotecan în asociere cu cetuximab este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm colorectal metastazat RAS de tip sălbatic cu exprimare a receptorilor pentru factorul de creștere epidermică (EGFR), netratați anterior pentru boala metastazată sau care nu au răspuns la schema terapeutică citotoxică care include irinotecan (vezi pct. 5.1).

Irinotecan în asociere cu 5-fluorouracil, acid folinic și bevacizumab este indicat ca tratament de primă linie la pacienții cu carcinom metastazat al colonului sau al rectului.

Irinotecan în asociere cu capecitabină, cu sau fără bevacizumab, este indicat în tratamentul de primă linie al pacienților cu carcinom colorectal metastazat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

A se utiliza numai la adulți. Irinotecan Kabi concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat într-o venă periferică sau într-o venă centrală.

Doze recomandate:

În monoterapie (pentru pacienții tratați anterior)

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

În tratament asociat (pentru pacienții care nu au urmat un tratament anterior)

Siguranța și eficacitatea utilizării irinotecanului în asociere cu 5-fluorouracil (5FU) și acid folinic (AF) au fost evaluate, în cazul următoarei scheme terapeutice (vezi pct. 5.1)

- Irinotecan plus 5FU/AF la intervale de 2 săptămâni.

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

Pentru dozele și modul de administrare concomitent cu cetuximab, vezi informațiile despre produs pentru acest medicament.

În mod normal, este utilizată aceeași doză de irinotecan ca în ultimele cicluri ale tratamentului anterior pe bază de irinotecan. Irinotecan nu trebuie administrat la mai puțin de 1 oră de la terminarea perfuziei cu cetuximab.

Pentru dozele și modul de administrare al bevacizumab, vezi rezumatul caracteristicilor produsului al bevacizumab.

Pentru dozele și modul de administrare ale asocierii cu capecitabină, vezi pct. 5.1 și secțiunile corespunzătoare ale rezumatului caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Ajustarea dozei:

Irinotecan trebuie administrat după recuperarea adecvată a tuturor reacțiilor adverse până la Gradul 0 sau 1 pe scara NCI-CTC (Criteriile Comune de Toxicitate ale Institutului Național de Cancer) și după remiterea completă a diareei asociate tratamentului.

La începerea următoarei administrări din cadrul tratamentului perfuzabil, doza de irinotecan - și cea de 5FU, atunci când este cazul - trebuie scăzute în funcție de gradul maxim de severitate al reacțiilor adverse observate la perfuzarea anterioară. Tratamentul trebuie amânat cu 1 - 2 săptămâni pentru a permite recuperarea după reacțiile adverse determinate de tratament.

Atunci când apar următoarele reacții adverse, trebuie aplicată o scădere cu 15 - 20% a dozei de irinotecan și/sau 5FU, dacă este cazul:

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

Recomandările privind modificarea dozei de cetuximab, atunci când acesta este administrat în asociere cu irinotecan, trebuie urmate în conformitate cu informațiile cu privire la acest medicament.

În cazul asocierii cu capecitabină, la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste, se recomandă, conform rezumatului caracteristicilor produsului pentru capecitabină, o scădere a dozei inițiale de capecitabină la 800 mg/m², administrată de două ori pe zi. A se consulta, de asemenea, recomandările pentru ajustarea dozelor în cadrul schemelor asociate de tratament, prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Durata tratamentului:

Tratamentul cu irinotecan trebuie continuat până atunci când apare o progresie obiectivă a bolii sau până atunci când toxicitatea devine intolerabilă.

Grupe speciale de pacienți:

Pacienți cu insuficiență hepatică

În monoterapie: La pacienții cu status de performanță ≤ 2 , doza inițială de irinotecan trebuie determinată în funcție de valorile bilirubinemiei [de până la 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN)]. La acești pacienți cu hiperbilirubinemie și timp de protrombină mai mare de 50%, clearance-ul irinotecanului este scăzut (vezi pct. 5.2) și, ca urmare, riscul de toxicitate hepatică este crescut. Astfel, hemoleucograma trebuie monitorizată săptămânal, la această grupă de pacienți.

- La pacienții cu bilirubinemie de până la 1,5 ori mai mare decât LSVN, doza recomandată de clorhidrat de irinotecan trihidrat este de 350 mg/m².
- La pacienții cu bilirubinemie mai mare de 1,5 până la 3 ori LSVN, doza recomandată de clorhidrat de irinotecan trihidrat este de 200 mg/m².
- Pacienții cu bilirubinemie de peste 3 ori mai mare decât LSVN nu trebuie tratați cu clorhidrat de irinotecan trihidrat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică cărora li se administrează irinotecan în asociere.

Pacienți cu insuficiență renală:

Irinotecan nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală, deoarece nu au fost efectuate studii la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți vârstnici

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice specifice la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, la această grupă de pacienți, dozele trebuie stabilite cu atenție, dată fiind frecvența mai mare de reducere a funcțiilor biologice. Această grupă de pacienți necesită supraveghere intensivă, mai atentă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea irinotecanului la copii și adolescenți nu au fost stabilite momentan. Nu există date disponibile.

Mod de administrare:

Precauții care trebuie luate înainte de a manipula sau administra medicamentul

Pentru instrucțiuni cu privire la diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Boală inflamatorie cronică intestinală și/sau obstrucție intestinală (vezi pct. 4.4).
- Reacții de hipersensibilitate la substanța(substanțele) activă(active) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Bilirubinemie de peste 3 ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență severă a măduvei osoase.

- Status de performanță OMS > 2.
- Utilizare concomitentă a sunătorii (vezi pct. 4.5)
- Vaccinuri vii atenuate (vezi pct. 4.5).

Pentru contraindicații suplimentare ale cetuximabului, bevacizumabului sau ale capecitabinei, luați în considerare informațiile despre produs ale acestor medicamente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea irinotecanului trebuie restricționată la unitățile medicale specializate în administrarea medicamentelor citotoxice, iar administrarea trebuie efectuată numai sub supravegherea unui medic calificat în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Data fiind natura și incidența reacțiilor adverse, irinotecan va fi prescris în următoarele cazuri, numai după evaluarea raportului dintre beneficiile anticipate și posibilele riscuri terapeutice:

- la pacienți prezentând un factor de risc, în special la cei cu status de performanță OMS = 2.
- în cazurile rare în care se consideră că este puțin probabil ca pacienții să respecte recomandările privind abordarea terapeutică a reacțiilor adverse (necesitatea tratamentului antidiareic imediat și prelungit asociat cu ingerarea de cantități mari de lichide la debutul diareei tardive). Pentru astfel de pacienți, se recomandă supraveghere strictă în spital.

Atunci când irinotecanul este utilizat în monoterapie, se recomandă de obicei schema de administrare la intervale de 3 săptămâni. Cu toate acestea, la pacienții la care este necesară o urmărire strictă sau cei care prezintă risc crescut de neutropenie severă poate fi luată în considerare schema terapeutică cu administrare săptămânală (vezi pct. 5).

Diareea tardivă

Pacienții trebuie avertizați asupra riscului de apariție a diareei tardive, la mai mult de 24 de ore de la administrarea irinotecan și în orice moment înainte de administrarea următorului ciclu terapeutic. În cazul monoterapiei, timpul median de apariție a primului scaun lichid a fost în ziua a 5-a de la administrarea perfuziei cu irinotecan. Pacienții trebuie să-și informeze rapid medicul despre apariția diareei și trebuie să înceapă imediat tratamentul corespunzător.

Pacienții cu un risc crescut de diaree sunt cei care au efectuat anterior radioterapie abdominală/pelvină, cei cu hiperleucocitoză la momentul inițial, cei cu status de performanță ≥ 2 și femeile. Dacă nu este tratată corespunzător, diareea poate pune viața în pericol, în special dacă pacientul este în același timp neutropenic.

Imediat ce apare primul scaun lichid, pacientul trebuie să înceapă să bea cantități mari de lichide care conțin electroliți, iar tratamentul antidiareic trebuie inițiat imediat. Acest tratament antidiareic va fi prescris de către secția în care a fost administrat irinotecan trihidrat. După externarea din spital, pacienții trebuie să-și procure medicamentele prescrise, astfel încât diareea să poată fi tratată imediat ce apare. În plus, pacienții trebuie să-și informeze medicul sau clinica unde le-a fost administrat irinotecanul când și dacă apare diareea.

Tratamentul antidiareic recomandat în mod obișnuit constă în doze mari de loperamidă (doza inițială de 4 mg, ulterior câte 2 mg la intervale de 2 ore). Acest tratament trebuie continuat timp de 12 ore de la ultimul scaun lichid și nu trebuie modificat. Loperamida nu trebuie administrată în niciun caz mai mult de 48 de ore la aceste doze, din cauza riscului de ileus paralytic, dar tratamentul trebuie să dureze cel puțin 12 ore.

În plus față de tratamentul antidiareic, atunci când diareea este asociată cu neutropenie severă (număr de neutrofile < 500 celule/mm³) trebuie administrat profilactic un antibiotic cu spectru larg.

În plus față de tratamentul antibiotic, se recomandă spitalizare pentru abordarea terapeutică a diareei, în următoarele cazuri:

- Diaree asociată cu febră,

- Diaree severă (care necesită hidratare intravenoasă),
- Diaree care persistă mai mult de 48 de ore după inițierea tratamentului cu doze mari de loperamidă.

Loperamida nu trebuie administrată profilactic, nici măcar la pacienții care au prezentat diaree tardivă în timpul ciclurilor terapeutice anterioare.

La pacienții care au prezentat diaree severă, se recomandă o reducere a dozei pentru ciclurile terapeutice ulterioare (vezi pct. 4.2).

Hematologie

În studiile clinice, frecvența neutropeniei de Grad 3 sau 4 pe scara NCI CTC, a fost semnificativ mai crescută la pacienții care au efectuat anterior iradiere abdominală/pelvină, comparativ cu cei care nu au efectuat astfel de iradiere. Pacienții cu valori de referință ale concentrației bilirubinei totale serice de 1,0 mg/dl sau mai mare au avut, de asemenea, un risc semnificativ mai mare de a prezenta neutropenie de Gradul 3 sau 4, în cursul primului ciclu de administrare, comparativ cu cei care au avut concentrație a bilirubinei mai mică de 1,0 mg/dl.

În timpul tratamentului cu irinotecan este recomandată monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei. Pacienții trebuie avertizați asupra riscului de neutropenie și a semnificației febrei. Neutropenia febrilă (temperatură > 38°C și număr de neutrofile ≤ 1000 celule/mm³) trebuie tratată de urgență, în spital, cu antibiotice cu spectru larg administrate intravenos.

La pacienții care au prezentat evenimente hematologice severe, se recomandă o reducere a dozei pentru ciclurile terapeutice ulterioare (vezi pct. 4.2).

La pacienții cu diaree severă, există un risc crescut de infecție și de toxicitate hematologică. La pacienții cu diaree severă, trebuie efectuată hemoleucograma.

Insuficiență hepatică

Testele funcției hepatice trebuie efectuate la inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic.

Monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei trebuie efectuată la pacienții cu valori ale bilirubinemiei de la 1,5 până la 3 ori mai mari decât LSVN, din cauza reducerii clearance-ului irinotecanului (vezi pct. 5.2) și astfel, crescând riscul de toxicitate hematologică la această grupă de pacienți. Irinotecan nu trebuie administrat la pacienții cu valori ale bilirubinemiei de peste 3 ori mai mari decât LSVN (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu activitate redusă a UGT1A1

Pacienții metabolizatori lenți pentru UGT1A1, cum ar fi pacienți cu sindrom Gilbert (de exemplu, homozigoți pentru variantele UGT1A1*28 sau UGT1A1*6) prezintă un risc crescut de neutropenie severă și diaree în urma tratamentului cu irinotecan. Riscul crește cu nivelul dozelor de irinotecan.

Cu toate că nu a fost stabilită o reducere precisă a dozei inițiale, o reducere a dozei inițiale de irinotecan trebuie luată în considerare pentru pacienții metabolizatori lenți pentru UGT1A1, mai ales pentru pacienții cărora le este administrată o doză >180 mg/m² sau pacienților slăbiți. Pentru dozele recomandate acestei grupe de pacienți trebuie luate în considerare protocoalele clinice aplicabile. Dozele ulterioare pot fi crescute în funcție de tolerabilitatea individuală la tratament a pacientului.

Genotiparea UGT1A1 poate fi folosită pentru a identifica pacienții cu risc crescut de neutropenie severă și diaree, cu toate acestea utilitatea clinică a genotipării înainte de tratament este incertă deoarece polimorfismul UGT1A1 nu este atribuit tuturor toxicităților observate în timpul tratamentului cu irinotecan (vezi pct. 5.2).

Greutăți și vărsături

Înainte de fiecare administrare de irinotecan, este recomandat un tratament profilactic cu antiemetice. Au fost raportate frecvent greață și vărsături. Pacienții care prezintă vărsături asociate cu diaree tardivă trebuie spitalizați cât mai curând posibil pentru tratament.

Sindrom colinergic acut

Dacă apare sindromul colinergic acut (definit ca diaree precoce și diferite semne și simptome, cum sunt transpirație, crampe abdominale, mioză și hipersalivație), trebuie administrat sulfat de atropină (0,25 mg subcutanat), cu excepția cazurilor în care este contraindicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.8).

Aceste simptome pot fi observate în timpul administrării perfuziei cu irinotecan sau la scurt timp după încheierea acesteia, sunt considerate a fi legate de activitatea anticolinesterazică a compusului de bază irinotecan și este de așteptat să apară mai frecvent la doze mai mari de irinotecan.

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul pacienților cu astm bronșic. La pacienții care prezintă sindrom colinergic acut și sever, este recomandată utilizarea profilactică a sulfatului de atropină la administrarea dozelor ulterioare de irinotecan.

Tulburări respiratorii

Apariția bolii pulmonare interstițiale manifestată sub formă de infiltrate pulmonare este mai puțin frecventă în timpul tratamentului cu irinotecan. Boala pulmonară interstițială poate fi letală. Factorii de risc posibil asociați cu apariția bolii pulmonare interstițiale includ utilizarea medicamentelor pneumotoxice, radioterapiei și a factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare. Pacienții cu factori de risc trebuie monitorizați strict cu privire la apariția simptomelor respiratorii înainte de și în timpul tratamentului cu irinotecan.

Extravazare

Cu toate că irinotecanul nu este un vezicant cunoscut, se impune atenție pentru evitarea extravazării, iar locul perfuzării trebuie monitorizat în vederea apariției semnelor de inflamație. În cazul în care apare extravazare, se recomandă spălarea locului respectiv și aplicarea de gheață.

Vârstnici

Având în vedere frecvența mai mare a funcțiilor biologice diminuate la pacienții vârstnici, în special a funcției hepatice, alegerea dozei de irinotecan trebuie efectuată cu precauție, la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Boală inflamatorie cronică intestinală și/sau obstrucție intestinală

Pacienții nu trebuie tratați cu irinotecan până când nu dispăre obstrucția intestinală (vezi pct. 4.3).

Funcția renală

Au fost observate creșteri ale creatininei serice sau ale ureei sanguine. Au existat cazuri de insuficiență renală acută. Aceste evenimente au fost atribuite, în general, complicațiilor determinate de infecție sau deshidratării asociate cu greață, vărsături sau diaree. Au fost raportate, de asemenea, cazuri rare de insuficiență renală determinată de sindromul de liză tumorală.

Terapie de iradiere

Pacienții care au efectuat anterior iradiere pelvină/abdominală, prezintă un risc crescut de mielosupresie după administrarea de irinotecan. Medicii trebuie să fie precauți atunci când administrează tratament pacienților care au efectuat în prealabil iradiere extensivă (de exemplu, iradiere a >25% din măduva osoasă și în decurs de 6 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu irinotecan). La acest grup de pacienți se poate ajusta doza (vezi pct. 4.2).

Tulburări cardiace

În urma administrării tratamentului cu irinotecan s-au observat reacții ischemice miocardice, în special la pacienții cu afecțiune cardiacă subiacentă, cu alți factori de risc cunoscuți pentru cardiopatii, sau la cei cărora li s-a administrat anterior chimioterapie citotoxică (vezi pct. 4.8).

Prin urmare, pacienții cu factori de risc cunoscuți trebuie monitorizați strict și trebuie întreprinse măsuri pentru a încerca reducerea la minimum a tuturor factorilor de risc modificabili (de exemplu, fumatul, hipertensiunea arterială și hiperlipidemia).

Tulburări vasculare

Irinotecan a fost asociat rareori cu evenimente tromboembolice (embolie pulmonară, tromboză venoasă și tromboembolie arterială) la pacienții care se prezintă cu multipli factori de risc, în plus față de neoplasmul de bază.

Altele

Au fost observate cazuri rare de insuficiență renală, hipotensiune arterială sau insuficiență circulatorie la pacienții care au prezentat episoade de deshidratare asociate cu diaree și/sau vărsături sau cu sepsis.

Femeile aflate la vârstă fertilă și bărbații trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la o luna, respectiv 3 luni, după încheierea tratamentului.

Administrarea irinotecan concomitent cu un inhibitor puternic (de exemplu, ketoconazol) sau cu un inductor (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, apalutamidă) ai izoenzimei CYP3A4 poate modifica metabolizarea irinotecanului și, de aceea, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Acest medicament conține 45 mg sorbitol per fiecare ml de concentrat. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament, decât dacă este imperios necesar. O anamneză detaliată privind simptomele de intoleranță ereditară la fructoză trebuie efectuată fiecărui pacient înainte de administrarea acestui medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)

Sunătoarea: scăderea concentrației plasmatice a metabolitului activ al irinotecanului, SN-38. Într-un studiu farmacocinetic restrâns (n=5), în cadrul căruia irinotecan, în doză de 350 mg/m², a fost administrat concomitent cu sunătoarea (*Hypericum perforatum*), în doză de 900 mg, o scădere cu 42% a concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ al irinotecanului, SN-38, a fost observată. Prin urmare, sunătoarea nu trebuie administrată în același timp cu irinotecanul.

Vaccinuri vii atenuate (de exemplu, vaccinul împotriva febrei galbene): risc de reacție generalizată la vaccinuri, posibil letală. Utilizarea concomitentă este contraindicată în timpul tratamentului cu irinotecan și timp de 6 luni după oprirea chimioterapiei. Vaccinuri cu organisme moarte sau inactivate pot fi administrate; cu toate acestea, răspunsul la asemenea vaccinuri poate fi diminuat.

Utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4)

Administrarea concomitentă a irinotecanului cu inhibitori sau inductori puternici ai citocromului P450 3A4 (CYP3A4) poate altera metabolismul irinotecanului și trebuie evitată (vezi pct.4.4).

Medicamente cu efect puternic inductor al CYP3A4 și/sau UGT1A1 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină sau apalutamidă): risc de expunere redusă la irinotecan, SN-38 și glucuronida metabolitului SN-38 și de efecte farmacodinamice reduse. Mai multe studii au demonstrat că administrarea concomitentă de medicamente anticonvulsive inductoare de CYP3A4 duce la o expunere redusă la irinotecan, SN-38 și glucuronida metabolitului SN-38 și la efecte farmacodinamice reduse. Efectele unor astfel de medicamente anticonvulsive au fost reflectate de o scădere a ASC a SN-38 și SN-38G de 50% sau mai mult. În plus față de efectul inductor al enzimelor CYP3A4, creșterea glucuronoconjugării și a excreției biliare contribuie la reducerea expunerii la

irinotecan și la metabolizării săi. În plus, împreună cu administrarea de fenitoină: risc de exacerbare a convulsiilor ce rezultă din reducerea absorbției digestive a fenitoină provocată de medicamente citotoxice.

Inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori de protează, claritromicină, eritromicină, telitromicină): un studiu a demonstrat că administrarea concomitentă a ketoconazolului a determinat o scădere cu 87% a ASC a APC și o creștere cu 109% a ASC a SN-38, comparativ cu irinotecanul administrat în monoterapie.

Inhibitori ai UGT1A1 (de exemplu, atazanavir, ketoconazol, regorafenib): risc de creștere a expunerii sistemice la SN-38, metabolitul activ al irinotecanului. Medicii trebuie să ia acest lucru în considerare dacă această combinație nu poate fi evitată.

Alți inhibitori ai CYP3A4 (de exemplu, crizotinib, idelalisib): risc de creștere a toxicității irinotecanului, cauzat de o scădere a metabolizării irinotecanului de către crizotinib sau idelalisib.

Precauții la utilizare

Antagoniști ai vitaminei K: risc crescut de hemoragii și evenimente trombotice în boli tumorale. Dacă antagoniștii de vitamin K sunt indicați, o creștere a frecvenței de monitorizare a INR-ului (raportul internațional normalizat) este necesară.

Administrări concomitente care trebuie avute în vedere

Agenți imunodepresivi (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus): imunosupresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

Medicamentele blocante neuromusculare: interacțiunea dintre irinotecan și medicamentele blocante neuromusculare nu poate fi exclusă. Deoarece irinotecan are acțiune anticolinesterazică, medicamentele cu acțiune anticolinesterazică pot prelungi efectul de blocare neuromusculară al suxametonului și pot antagoniza blocarea neuromusculară determinată de medicamentele nedepolarizante.

Alte combinații

5-fluorouracil/acid folinic: administrarea concomitentă cu 5-fluorouracil/acid folinic în cadrul schemelor de tratament asociat nu modifică farmacocinetica irinotecanului.

Bevacizumab: rezultatele obținute în cadrul unui studiu de interacțiune medicamentoasă au demonstrat că nu există un efect semnificativ al bevacizumab asupra farmacocineticii irinotecanului și a metabolitului său activ, SN-38. Totuși, nu este exclusă o creștere a toxicității din cauza proprietăților lor farmacologice.

Cetuximab: nu există dovezi că profilul de siguranță al irinotecanului este influențat de cetuximab sau invers.

Agenți antineoplazici (inclusiv flucitozina ca pro-medicament pentru 5-fluorouracil). Reacțiile adverse la irinotecan, precum mielosupresia, pot fi exacerbate de către alți agenți antineoplazici care au un profil similar de reacții adverse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârstă fertilă și bărbații trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și pe o perioadă de până la 1 lună, respectiv 3 luni, după oprirea tratamentului.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea irinotecanului la femeile gravide. Irinotecanul a avut efecte embriotoxice și teratogene la animale. Prin urmare, pe baza rezultatelor studiilor efectuate la animale și pe baza mecanismului de acțiune a irinotecanului, acesta nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este strict necesar.

Alăptarea

La femelele de șobolan care alăptau, irinotecanul marcat cu ^{14}C a fost detectat în lapte. Nu se cunoaște dacă irinotecanul este eliminat în laptele matern, la om. În consecință, din cauza potențialelor reacții adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu irinotecan (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu există date la om cu privire la efectul irinotecanului asupra fertilității. La animale au fost documentate reacții adverse ale irinotecanului asupra fertilității la pui (vezi pct. 5.3).

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

Irinotecan are efecte moderate asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității apariției amețelii și a tulburărilor de vedere, care pot să apară în primele 24 de ore de la administrarea irinotecanului; aceștia trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje, dacă apar aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

STUDII CLINICE

Datele privind reacțiile adverse au fost colectate extensiv din studii clinice pentru neoplasm colorectal metastatic; frecvențele sunt prezentate mai jos. Este de așteptat ca reacțiile adverse pentru alte indicații să fie similare cu cele pentru neoplasm colorectal.

Cele mai frecvente ($\geq 1/10$) reacții adverse ale irinotecanului care limitează doza sunt diareea tardivă (care apare la mai mult de 24 de ore după administrare) și tulburări sanguine, inclusiv neutropenie, anemie și trombocitopenie.

Neutropenia este un efect toxic care limitează doza. Neutropenia a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; valoarea mediană a timpului până la atingerea concentrației minime a fost 8 zile, indiferent de utilizarea în monoterapie sau terapie combinată.

Foarte frecvent a fost observat sindrom colinergic acut tranzitoriu sever.

Simptomele principale au fost definite ca diaree precoce și diverse alte simptome precum durere abdominală, transpirații, mioză și hipersalivație, care apar în timpul administrării perfuziei cu irinotecan sau în decursul primelor 24 de ore după încheierea acesteia. Aceste simptome dispar după administrarea de atropină (vezi pct. 4.4).

MONOTERAPIE

Următoarele reacții adverse, considerate a fi posibil sau probabil legate de administrarea irinotecanului, au fost raportate la 765 de pacienți, la doza recomandată de 350 mg/m^2 , administrată 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 ($< 1/10000$).

Reacții adverse raportate la administrarea irinotecanului în monoterapie (schemă de administrare 350 mg/m^2 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
	Foarte frecvente	Anemie
	Frecvente	Trombocitopenie
	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
	Foarte frecvente	Vărsături
	Foarte frecvente	Greață
	Foarte frecvente	Durere abdominală
	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
	Foarte frecvente	Pirexie
	Foarte frecvente	Astenie
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a creatininemiei
	Frecvente	Creștere a concentrațiilor transaminazelor (ALT și AST)
	Frecvente	Creștere a concentrației plasmatice a bilirubinei
	Frecvente	Creștere a concentrației sanguine a fosfatazei alcaline

Descrierea reacțiilor adverse selectate (monoterapie)

Diareea severă a fost observată la 20% dintre pacienții care respectă recomandările privind gestionarea diareei. Din ciclurile care au putut fi evaluate, 14% au prezentat diaree severă. Timpul median până la apariția primului scaun lichid a fost în ziua 5 după administrarea perfuziei cu irinotecan.

Greața și vărsăturile 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 care au putut fi evaluate, 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) e și au fost asociate cu neutropenie severă la aproximativ 5,3% dintre pacienți (1,1% din cicluri), iar în 2 cazuri au dus la deces.

Anemia a fost raportată la aproximativ 58,7% dintre pacienți (8% cu hemoglobină <8 g/dl și 0,9% cu hemoglobină <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 număr de trombocite ≤ 50000 celule/mm³ și 0,2% din cicluri.

Aproape toți pacienții s-au recuperat până în ziua 22.

Sindrom colinergic acut

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

Astenia a fost severă la mai puțin de 10% dintre pacienții tratați cu monoterapie. Relația de cauzalitate cu irinotecan nu a fost stabilită în mod clar.

Pirexia în absența infecției a apărut la 12% dintre pacienții tratați cu monoterapie, fără neutropenie severă concomitentă.

Teste de laborator

Au fost observate creșteri tranzitorii ușoare până la moderate ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, fosfatazei alcaline sau bilirubinei la 9,2%, 8,1% și, respectiv, 1,8% dintre pacienți, în absența metastazelor hepatice progresive.

La 7,3% dintre pacienți au fost observate creșteri tranzitorii, ușoare până la moderate ale creatininemiei.

TRATAMENT ASOCIAT

Reacțiile adverse detaliate la acest punct se referă la irinotecan.

Nu există dovezi care să indice influențarea profilului de siguranță al irinotecanului de către cetuximab sau invers. În cazul asocierii cu cetuximab, reacțiile adverse raportate suplimentar au fost cele anticipate pentru cetuximab (cum este dermatita acneiformă 88%). Pentru informații privind reacțiile adverse ale irinotecanului în asociere cu cetuximab, consultați și rezumatul caracteristicilor produsului pentru acest medicament.

Reacții adverse la medicament observate la pacienți tratați cu capecitabină în asociere cu irinotecan, suplimentar celor observate în cazul capecitabinei în monoterapie sau cu o frecvență mai mare decât în cazul capecitabinei în monoterapie includ: *Reacții adverse foarte frecvente, de toate gradele*: tromboză/embolism; *Reacții adverse frecvente, de toate gradele*: hipersensibilitate, ischemie/infarct miocardic; *Reacții adverse frecvente, de Grad 3 și Grad 4*: neutropenie febrilă. Pentru informații complete cu privire la reacțiile adverse ale capecitabinei, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Reacții adverse la medicament de Grad 3 sau Grad 4 observate la pacienți tratați cu capecitabină în asociere cu irinotecan și bevacizumab, suplimentar celor observate în cazul capecitabinei în monoterapie sau cu o frecvență mai mare decât în cazul capecitabinei în monoterapie includ: *Reacții adverse frecvente, de Grad 3 și Grad 4*: neutropenie, tromboză/embolism, hipertensiune arterială și ischemie/infarct miocardic. Pentru informații complete cu privire la reacțiile adverse ale capecitabinei și ale bevacizumab, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină și, respectiv, bevacizumab.

Hipertensiunea arterială de Grad 3 a fost principalul risc semnificativ asociat cu adăugarea bevacizumab la administrarea în bolus a irinotecan/5-FU/AF. În plus, în această schemă de administrare a existat o creștere ușoară a reacțiilor adverse la chimioterapie de Grad 3/4, și anume diaree și leucopenie, comparativ cu pacienții cărora li se administrează exclusiv irinotecan/5-FU/AF în bolus. Pentru informații suplimentare referitoare la reacțiile adverse determinate de asocierea cu bevacizumab, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru bevacizumab.

Administrarea irinotecan a fost studiată în asociere cu 5-FU și AF pentru neoplasmul colorectal metastatic.

Datele privind siguranța pentru reacțiile adverse din studiile clinice demonstrează reacțiile adverse de grad 3 sau 4 NCI, posibil sau probabil asociate, observate foarte frecvent, încadrate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe ca tulburări hematologice și limfatice, tulburări gastrointestinale și afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat.

Următoarele reacții adverse considerate a fi posibil sau probabil legate de administrarea irinotecanului, au fost raportate la 145 de pacienți tratați cu irinotecan în doza recomandată de 180 mg/m² în asociere cu 5FU/AF, la intervale de 2 săptămâni.

Reacții adverse raportate la administrarea irinotecan în tratament asociat (schemă de administrare 180 mg/m² la fiecare 2 săptămâni)		
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Trombocitopenie
	Foarte frecvente	Neutropenie
	Foarte frecvente	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
	Foarte frecvente	Vărsături
	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Durere abdominală
	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
	Foarte frecvente	Astenie
	Frecvente	Pirexie
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a concentrațiilor transaminazelor (ALT și AST)
	Foarte frecvente	Creștere a concentrației plasmatică a bilirubinei
	Foarte frecvente	Creștere a concentrației sanguine a fosfatazei alcaline

Descrierea reacțiilor adverse selectate (tratament asociat)

Diareea severă a fost observată la 13,1% dintre pacienții care respectă recomandările privind gestionarea diareei. Din ciclurile care au putut fi evaluate, 3,9% au prezentat diaree severă.

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

Constipația în raport cu irinotecan și/sau 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 care au putut fi evaluate, 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 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) au apărut episoade infecțioase și au fost asociate cu neutropenie severă la aproximativ 2,1% dintre pacienți (0,5% din cicluri), iar în 1 caz au dus la deces.

Anemia a fost raportată la 97,2% dintre pacienți (2,1% cu hemoglobină <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).

Sindrom colinergic acut

Sindromul colinergic acut tranzitoriu sever a fost observat la 1,4% dintre pacienții care au primit tratament asociat.

Astenia a fost severă la 6,2% dintre pacienții care au primit tratament asociat. Relația de cauzalitate cu irinotecan nu a fost stabilită în mod clar.

Pirexia în absența infecției a apărut la 6,2% dintre pacienții care au primit tratament asociat, fără neutropenie severă concomitentă.

Teste de laborator

Au fost observate creșteri tranzitorii (Gradul 1 și 2) ale valorilor plasmatice ale SGPT (ALT), SGOT (AST), fosfatazei alcaline sau bilirubinei, la 15%, 11%, 11% și, respectiv, 10% dintre pacienți, în absența metastazelor hepatice progresive. Creșteri de Gradul 3 au fost observate tranzitoriu la 0%, 0%, 0% și, respectiv, 1% dintre pacienți. Nu au fost observate creșteri de Gradul 4.

Foarte rar, au fost observate creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale amilazei și/sau lipazei.

Au fost raportate cazuri rare de hipopotasemie și hiponatremie, cel mai adesea determinate de diaree și vărsături.

ALTE REACȚII ADVERSE RAPORTATE ÎN STUDIILE CLINICE EFECTUATE CU IRINOTECAN ADMINISTRAT SĂPTĂMÂNAL

În studiile clinice cu irinotecan au fost raportate următoarele evenimente suplimentare, legate de administrarea medicamentului: durere, septicemie, tulburări la nivel ano-rectal, infecție gastrointestinală cu Candida, hipomagneziemie, erupție cutanată tranzitorie, semne cutanate, tulburări de mers, confuzie, cefalee, sincopă, înroșire a feței, bradicardie, infecție a tractului urinar, durere la nivelul sânilor, creștere a concentrației gama-glutamil transferazei, extravazare și sindromul de liză tumorală, tulburări cardiovasculare (angină pectorală, stop cardiac, infarct miocardic, ischemie miocardică, tulburări vasculare periferice, tulburări vasculare) și evenimente tromboembolice (tromboză arterială, infarct cerebral, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă, embolie periferică, embolism pulmonar, tromboflebită, tromboză și moarte subită). (Vezi pct. 4.4).

SUPRAVEGHERE DUPĂ PUNEREA PE PIAȚĂ

Frecvențele reacțiilor adverse din supravegherea după punerea pe piață sunt necunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă
Infecții și infestări	• Colită pseudmenbranoasă, unul dintre cazuri fiind documentat din punct de vedere bacteriologic (<i>Clostridium difficile</i>). • Septicemie • Infecții fungice* • Infecții virale†
Tulburări hematologice și limfatice	• Trombocitopenie cu anticorpi antiplachetari
Tulburări ale sistemului imunitar	• Reacție de hipersensibilitate • Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	• Deshidratare (din cauza diareei și vărsăturilor) • Hipovolemie
Tulburări ale sistemului nervos	• Tulburări de vorbire, în general tranzitorii, în unele cazuri evenimentul fiind asociat sindromului colinergic observat în timpul administrării perfuziei cu irinotecan sau la scurt timp după încheierea acesteia • Parestezie • Conracții musculare involuntare
Tulburări cardiace	• Hipertensiune arterială (în timpul administrării perfuziei sau după încheierea acesteia) • Insuficiență cardio-circulatorie†
Tulburări vasculare	• Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	• Boala pulmonară interstițială, manifestată sub formă de infiltrare pulmonară apare mai puțin frecvent în timpul tratamentului cu irinotecan. Au fost raportate efecte precoces, cum este dispneea (vezi pct. 4.4). • Dispnee (vezi pct. 4.4) • Sughit
Tulburări gastrointestinale	• Obstrucție intestinală • Ileus: au fost raportate cazuri de ileus fără colită anterioară • Megacolon • Hemoragie gastrointestinală • Colită; În unele cazuri, colita a fost complicată de ulcerații, hemoragii, ileus sau infecție. • Tiflită • Colită ischemică • Colită ulcerativă • Creștere simptomatică sau asimptomatică a enzimelor pancreatice • Perforație intestinală
Tulburări hepatobiliare	• Steatohepatită • Steatoză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	• Reacții cutanate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	• Crampe
Tulburări renale și ale căilor urinare	• Disfuncție renală și insuficiență renală acută care apar în general la pacienții care sunt infectați și/sau au un volum redus provocat de toxicități gastrointestinale grave‡ • Insuficiență renală‡

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	• Reacție la locul de perfuzare
Investigații diagnostice	• Creștere a amilazemiei • Creștere a concentrației lipazei • Hipokaliemie • Hiponatremie, cel mai adesea legată de diaree și vărsături • Au fost raportate foarte rar creșteri ale transaminazelor (adică, AST și ALT) în absența metastazelor hepatice progresive
*de exemplu, pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i>, aspergiloză bronhopulmonară, candidoză sistemică †de exemplu, herpes zoster, gripă, reactivarea hepatitei B, colită cu citomegalovirus *Cazuri rare de insuficiență renală, hipotensiune sau insuficiență cardio-circulatorie au fost observate la pacienți care au experimentat episoade de deshidratare asociate cu diaree și/sau vărsături, sau septicemie.	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Au fost raportate cazuri de supradozaj cu doze de până la aproximativ două ori mai mari decât doza terapeutică recomandată, care pot fi letale. Cele mai importante reacții adverse raportate au fost neutropenia severă și diareea severă.

Gestionare

Nu se cunoaște un antidot pentru irinotecan. Pentru prevenirea deshidratării determinată de diaree și pentru tratarea oricăror complicații infecțioase trebuie inițiat un tratament de susținere a funcțiilor vitale foarte eficiente.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori citostatici ai topoizomerazei I, cod ATC: L01CE02.

Mecanism de acțiune

Date experimentale:

Irinotecanul este un derivat de semisinteză al camptotecinului. Este un medicament antineoplazic care acționează ca un inhibitor specific al ADN-topoizomerazei I. Acesta este metabolizat, în majoritatea țesuturilor, prin intermediul carboxilesterazei la SN-38, care s-a dovedit a fi mai activ decât irinotecanul asupra topoizomerazei I purificate și mai citotoxic decât irinotecanul asupra mai multor tipuri de linii celulare tumorale de rozătoare și umane. Inhibarea ADN-topoizomerazei I de către irinotecan sau SN-38 induce rupturi ale ADN-ului monocatenar care blochează replicarea ADN-ului și

este responsabilă pentru citotoxicitate. S-a demonstrat că această acțiune citotoxică este dependentă de timp și este specifică fazei S.

In vitro, s-a constatat că irinotecanul și SN-38 nu sunt în mod semnificativ recunoscuți de glicoproteina P MDR și prezintă acțiune citotoxică asupra liniilor celulare rezistente la doxorubicină și vinblastină.

În plus, irinotecanul prezintă *in vivo* o acțiune antitumorală cu spectru larg asupra modelelor tumorale murine (adenocarcinom pancreatic ductal 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 glicoproteina P MDR (leucemii P388 rezistente la vincristină și doxorubicină).

În afara acțiunii antitumorale, cel mai relevant efect farmacologic al irinotecanului este inhibarea acetilcolinesterazei.

Date clinice:

În tratamentul asociat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului colorectal metastazat

În tratamentul asociat cu acid folinic și 5-fluorouracil

A fost efectuat un studiu de fază III la 385 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat netratați anterior, folosind fie schema de administrare la intervale de 2 săptămâni (vezi pct. 4.2), fie schema de administrare săptămânală. În cadrul schemei de administrare la intervale de 2 săptămâni, în ziua 1, administrarea clorhidratului de irinotecan trihidrat în doză de 180 mg/m² la intervale de 2 săptămâni este urmată de administrarea în perfuzie a acidului folinic (200 mg/m² într-o perfuzie intravenoasă cu durată de 2 ore) și 5-fluorouracilului (400 mg/m² în bolus intravenos, urmat de o doză de 600 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 22 de ore). În ziua 2, acidul folinic și 5-fluorouracilul sunt administrate conform aceleiași scheme de administrare. În cadrul schemei de administrare săptămânală, administrarea clorhidratului de irinotecan trihidrat în doză de 80 mg/m² este urmată de administrarea în perfuzie a acidului folinic (500 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 2 ore) și, apoi, de administrarea 5-fluorouracilului (2300 mg/m² în perfuzie intravenoasă cu durată de 24 de ore), timp de 6 săptămâni.

În cadrul studiului privind tratamentul asociat, folosind cele două regimuri terapeutice descrise mai sus, eficacitatea irinotecanului a fost evaluată la 198 de pacienți tratați:

	Tratament în asociere (ambele regimuri terapeutice) (n=198)		Schema terapeutică cu administrare săptămânală (n=50)		Schema terapeutică cu administrare la intervale de 2 săptămâni (n=148)	
	Irinotecan + 5FU/AF	5FU/AF	Irinotecan + 5FU/AF	5FU/AF	Irinotecan + 5FU/AF	5FU/AF
Frecvența de răspuns (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Valoarea p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii (luni)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Valoarea p	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Valoarea mediană a duratei răspunsului (luni)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Valoarea p	NS		p = 0,043		NS	

Valoarea mediană a duratei răspunsului și stabilizării (luni)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valoarea p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Valoarea mediană a timpului până la eșecul tratamentului (luni)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valoarea p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Valoarea mediană a timpului de supraviețuire (luni)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valoarea p	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU: 5-fluorouracil

AF: acid folinic

NS: ne semnificativ

* din analiza populației conform protocolului de studiu

În cazul schemei de administrare săptămânală, incidența diareei severe a fost de 44,4 % la pacienții tratați cu irinotecan în asociere cu 5FU/AF și de 25,6 % la pacienții tratați numai cu 5FU/AF. Incidența neutropeniei severe (numărul neutrofilelor < 500 celule/mm³) a fost de 5,8 % la pacienții tratați cu irinotecan în asociere cu 5FU/AF și de 2,4 % la pacienții tratați numai cu 5FU/AF.

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, comparativ cu grupul tratat numai cu 5FU/AF (p = 0,046).

Calitatea vieții a fost evaluată în acest studiu de fază III folosind chestionarul QLQ-C30 al EORTC. Timpul până la deteriorarea definitivă a fost constant mai mare în grupurile tratate cu irinotecan. Evoluția stării de sănătate globală/calității vieții a fost puțin mai bună în grupul tratat cu irinotecan în tratament asociat. Deși această diferență nu este semnificativă, aceasta indică faptul că eficacitatea irinotecanului administrat în asociere poate fi atinsă fără a afecta calitatea vieții.

În tratament asociat cu bevacizumab

Un studiu randomizat de fază III, dublu-orb, controlat activ, a evaluat tratamentul cu bevacizumab în asociere cu irinotecan/5FU/AF, ca tratament de primă linie pentru carcinomul de colon sau rect metastazat (studiul AVF2107g). Adăugarea bevacizumabului la asocierea irinotecan/5FU/AF a dus la o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a supraviețuirii globale. Beneficiul clinic, măsurat prin supraviețuirea globală, a fost observat la toate sub-grupurile prestabilite de pacienți, incluzându-le pe acelea definite pe criterii de vârstă, sex, status de performanță, localizare a tumorii primare, număr de organe implicate și durata bolii în fază metastatică. Trebuie luat în considerare și rezumatul caracteristicilor produsului al bevacizumab. Datele referitoare la eficacitate provenite din studiul AVF2107g sunt rezumate în tabelul de mai jos.

	AVF2107g	
	Brațul 1 irinotecan/5FU/AF + Placebo	Brațul 2 irinotecan/5FU/AF + Avastin ^a
Număr de pacienți	411	402
Supraviețuire globală		
Valoarea 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 progresia bolii		
Valoarea mediană a timpului (luni)	6,2	10,6
Risc relativ		0,54
Valoare p		<0,0001
Rata globală de răspuns		
Rata (%)	34,8	44,8
Interval de încredere 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valoare p		0,0036
Durata răspunsului		
Valoarea mediană a timpului (luni)	7,1	10,4
Procent 25-75 (luni)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg, la intervale de 2 săptămâni

^bRelativ la brațul de control

În tratament asociat cu cetuximab

EMR 62 202-013: Acest studiu randomizat efectuat la pacienți cu neoplasm colorectal metastazat cărora nu li s-a administrat tratament anterior pentru boala metastazată a comparat asocierea cetuximab și irinotecan plus 5-fluorouracil/acid folinic (5FU/AF) perfuzabil (599 pacienți) cu același tip de chimioterapie, administrat fără asociere (599 pacienți). Procentul de pacienți cu tumori KRAS de tip sălbatic din totalul de pacienți supuși evaluării pentru status KRAS a fost de 64%.

Datele privind eficacitatea generate în cadrul acestui studiu sunt rezumate în tabelul de mai jos:

Variabilă/statistic	Total pacienți		Pacienți KRAS tip sălbatic	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab plus 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)
Valoare p	0,0038		0,0025	
SFP				
Risc relativ (Î 95%)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Valoarea p	0,0479		0,0167	

Î = interval de încredere, FOLFIRI = irinotecan plus 5FU/AF perfuzabil, RRO = rata răspunsului obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau răspuns parțial), SFP = supraviețuirea fără progresia bolii.

În tratamentul asociat cu capecitabină

Datele obținute în cadrul unui studiu de fază III randomizat și controlat (CAIRO), susțin utilizarea capecitabinei la o doză inițială de 1000 mg/m² timp de 2 săptămâni, la fiecare 3 săptămâni în asociere cu irinotecan pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu neoplasm colorectal metastazat. Au fost randomizați opt sute douăzeci (820) de pacienți pentru a li se administra fie tratamentul secvențial (n=410), fie tratamentul asociat (n=410). Tratamentul secvențial constă în tratamentul de primă linie cu capecitabină (1250 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile), irinotecan în linia a doua (350 mg/m² în ziua 1) și în linia a treia asociere de capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile) 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) asociat cu irinotecan (250 mg/m² în ziua 1) (XELIRI) și în linia a doua capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile) plus oxaliplatină (130 mg/m² în ziua 1). Toate ciclurile de tratament au fost administrate la intervale de 3 săptămâni. În tratamentul de primă linie, timpul median de supraviețuire fără progresia bolii în cadrul

populației cu intenție de tratament a fost de 5,8 luni (ÎI 95%, 5,1-6,2 luni) pentru capecitabină administrată în monoterapie și de 7,8 luni (ÎI 95%, 7,0-8,3 luni) pentru XELIRI (p=0,0002).

Datele obținute dintr-o analiză interimară a unui studiu multicentru, randomizat, controlat, de fază II (AIO KRK 0604) susțin utilizarea capecitabinei la o doză inițială de 800 mg/m² timp de 2 săptămâni, la fiecare 3 săptămâni în asociere cu irinotecan și bevacizumab pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu neoplasm colorectal metastazat. O sută cincisprezece (115) pacienți au fost randomizați la tratamentul cu capecitabină în asociere cu irinotecan (XELIRI) și bevacizumab: capecitabină (800 mg/m² de două ori pe zi timp de 2 săptămâni urmat de o pauză de 7 zile), irinotecan (200 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 30 de minute în ziua 1 la fiecare 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg sub formă de perfuzie cu durată de 30-90 minute în ziua 1 la fiecare 3 săptămâni); un număr total de 118 pacienți au fost randomizați la tratamentul cu capecitabină în asociere cu oxaliplatină plus bevacizumab: capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de două săptămâni urmat de o pauză de 7 zile), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 2 ore în ziua 1 la fiecare 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg sub formă de perfuzie cu durată de 30-90 de minute în ziua 1 la fiecare 3 săptămâni). Supraviețuirea fără progresia bolii la 6 luni în cadrul populației cu intenție de tratament a fost de 80% (XELIRI plus bevacizumab) față de 74% (XELOX plus bevacizumab). Rata globală de răspuns (răspunsul complet plus răspunsul parțial) a fost de 45% (XELOX plus bevacizumab) față de 47% (XELIRI plus bevacizumab).

În monoterapie pentru a doua linie de tratament a carcinomului colorectal metastazat:

Au fost efectuate studii clinice de fază II/III care au înrolat în cadrul schemei de administrare la intervale de 3 săptămâni peste 980 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat, la care tratamentul anterior cu 5FU a înregistrat eșec terapeutic. Eficacitatea irinotecanului a fost evaluată la 765 de pacienți care au prezentat la intrarea în studiu progresie documentată a bolii în cursul tratamentului cu 5FU.

	Fază III					
	Irinotecan comparativ cu tratamentul de susținere a funcțiilor vitale			Irinotecan comparativ cu 5FU		
	Irinotecan	Tratament de susținere a funcțiilor vitale	Valoare p	Irinotecan	5FU	Valoare p
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Supraviețuire fără progresie a bolii la 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
Valoarea mediană a supraviețuirii (luni)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA = nu se aplică

* diferență semnificativă statistic

În studiile de fază II, efectuate la 455 de pacienți tratați cu schema terapeutică de administrare la intervale de 3 săptămâni, supraviețuirea fără progresia bolii la 6 luni a fost de 30 %, iar valoarea mediană a timpului de supraviețuire a fost de 9 luni. Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 18 săptămâni.

În plus, au fost efectuate studii de fază II non-comparative la 304 pacienți tratați cu o schemă de administrare săptămânală, la doza de 125 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă cu durată de 90 de minute timp de 4 săptămâni consecutiv, urmate de o perioadă de pauză de 2 săptămâni. În aceste studii, valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 17 săptămâni, iar durată mediană

de supraviețuire a fost de 10 luni. În cazul unei scheme de administrare săptămânală, la 193 de pacienți, folosind doza inițială de 125 mg/m², a fost observat un profil de siguranță similar cu cel al schemei de administrare la intervale de 3 săptămâni. Valoarea mediană a timpului până la apariția primului scaun cu consistență lichidă a fost de 11 zile.

În asociere cu cetuximab după ce tratamentul citotoxic care a inclus irinotecan a demonstrat eșec terapeutic

Eficacitatea asocierii cetuximab cu irinotecan a fost investigată în două studii clinice. S-a administrat tratament asociat la un număr total de 356 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat cu exprimare a receptorilor factorului de creștere epidermică (EGFR), la care tratamentul citotoxic incluzând irinotecan a eșuat de curând și care aveau un status de performanță Karnofsky de cel puțin 60, dar majoritatea aveau însă un status de performanță Karnofsky ≥ 80 .

EMR 62 202-007: Acest studiu randomizat a comparat asocierea cetuximab cu irinotecan (218 pacienți) cu monoterapia cu cetuximab (111 pacienți).

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

Datele referitoare la eficacitate sunt rezumate în tabelul de mai jos:

Studiu	N	RRO		RCB		SFP (luni)		SG (luni)	
		n (%)	Î 95%	n (%)	Î 95%	Valoarea mediană	Î 95%	Valoarea mediană	Î 95%
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	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

Î = interval de încredere; RCB = rata de control a bolii (pacienți cu răspuns complet, răspuns parțial sau evoluție stabilă a bolii timp de cel puțin 6 săptămâni); RRO = rata răspunsului obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau răspuns parțial); SG = supraviețuire globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii

Eficacitatea asocierii cetuximab cu irinotecan a fost superioară administrării cetuximab în monoterapie, din punctul de vedere al ratei răspunsului obiectiv (RRO), ratei de control a bolii (RCB) și supraviețuirii fără progresia bolii (SFP). În cadrul studiului randomizat, nu au fost demonstrate efecte asupra supraviețuirii globale (risc relativ 0,91, p = 0,48).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorție

La finalul perfuziei cu doza recomandată de 350 mg/m², valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime pentru irinotecan și SN-38 a fost de 7,7 μ g/ml, respectiv 56 ng/ml, iar valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a fost de 34 μ g·h/ml, respectiv de 451 ng·h/ml. În general, în cazul SN-38 se observă o variabilitate inter-individuală mai mare a parametrilor farmacocinetici.

Distribuție

În cadrul unui studiu de fază I care a înrolat 60 de pacienți, la care s-au administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute doze de 100 până la 750 mg/m² la intervale de trei săptămâni, volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) a fost de 157 l/m².

In vitro, legarea de proteinele plasmaticice pentru irinotecan și SN-38 a fost de aproximativ 65 % și, respectiv, 95 %.

Metabolizare

Echilibrul de masă și studiile metabolice efectuate cu medicament marcat cu ^{14}C au arătat că mai mult de 50 % din doza de irinotecan administrată intravenos este excretată ca medicament nemodificat, în proporție de 33 % prin materiile fecale, în special pe cale biliară și 22 % în urină.

Două căi metabolice transformă cel puțin 12 % din doza administrată:

- hidroliza, mediată de carboxilesteraze, la metabolitul activ SN-38. SN-38 este eliminat în principal prin glucuronoconjugare și, ulterior, prin excreție biliară și renală (mai puțin de 0,5% din doza de irinotecan). Este posibil ca derivatul glucuronoconjugat al SN-38 să fie hidrolizat ulterior la nivelul intestinului.
- oxidările dependente de izoenzimele 3A ale citocromului P450, ducând la deschiderea inelului piperidinic exterior, cu formarea de APC (derivat al acidului aminopentanoic) și NPC (derivat aminic primar) (vezi pct. 4.5).

Irinotecanul sub formă nemodificată reprezintă componenta principală în plasmă, urmat de APC, SN-38 glucuronoconjugat și SN-38. Numai SN-38 are o acțiune citotoxică semnificativă.

Eliminare

În cadrul unui studiu de fază I care a înrolat 60 de pacienți, la care s-au administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 minute doze de 100 până la 750 mg/m² la intervale de trei săptămâni, irinotecanul a prezentat un profil de eliminare bifazic sau trifazic. Valoarea medie a clearance-ului plasmatic a fost de 15 l/h/m². Timpul mediu de înjumătățire plasmatică în prima fază a modelului trifazic a fost de 12 minute, pentru a doua fază de 2,5 ore, iar timpul de înjumătățire plasmatică pentru faza terminală a fost de 14,2 ore. SN-38 a prezentat un profil de eliminare bifazic, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 13,8 ore

Clearance-ul irinotecanului este scăzut cu aproximativ 40 % la pacienții cu valori ale bilirubinemiei de 1,5 până la 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale. La acești pacienți, administrarea unei doze de irinotecan de 200 mg/m² determină o expunere plasmatică la medicament comparabilă cu cea observată în cazul administrării dozei de 350 mg/m² la pacienții cu neoplasm, cu valori normale ale parametrilor funcției hepatice.

Liniaritate/non-linearitate

A fost efectuată o analiză farmacocinetică populațională privind irinotecanul la 148 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat, tratați cu scheme de tratament diferite și cu doze diferite, în cadrul studiilor clinice de fază II. Parametrii farmacocinetici, estimați cu ajutorul unui model tri-compartimental au fost similari cu cei observați în studiile de fază I. Toate studiile au arătat că expunerea la irinotecan (CPT-11) și SN-38 crește proporțional cu doza de CPT-11 administrată; parametrii farmacocinetici ai acestora sunt independenți de numărul de cicluri de tratament anterioare și de schema de administrare.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Intensitatea principalelor efecte toxice ale irinotecanului (de exemplu, neutropenie și diaree) depinde de expunerea (ASC) la medicamentul nemodificat și la metabolitul SN-38. Au fost stabilite corelații semnificative între toxicitatea hematologică (scăderea numărului de leucocite și neutrofile la doza cea mai mică la care nu apar reacții adverse) sau intensitatea diareei pe de o parte și valorile ASC ale irinotecanului și ale metabolitului SN-38, în cazul administrării în monoterapie, pe de altă parte.

Pacienți cu activitate redusă a UGT1A1:

Uridin difosfat glucuronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1) este implicată în inactivarea metabolică a SN-38, metabolitul activ al irinotecanului, la SN-38 glucuronid (SN-38G) inactiv. Gena UGT1A1 este foarte polimorfă, determinând capacități metabolice variabile la persoane diferite. Cele mai bine caracterizate variante genetice ale UGT1A1 sunt varianta UGT1A1*28 și varianta UGT1A1*6. Aceste

variante și alte deficiențe congenitale în expresia UGT1A1 (cum sunt sindroamele Gilbert și Crigler-Najjar) sunt asociate cu activitatea redusă a acestei enzime.

Pacienții metabolizatori lenți pentru UGT1A1 (de exemplu, homozigoți pentru variantele UGT1A1*28 sau UGT1A1*6) prezintă un risc crescut de reacții adverse grave cum ar fi neutropenie și diaree în urma administrării de irinotecan, ca o consecință a acumulării de SN-38. Datele provenite din mai multe meta-analize indică faptul că riscul este crescut pentru persoanele care primesc o doză de irinotecan >180 mg/m² (vezi pct. 4.4).

Genotiparea UGT1A1 poate fi folosită pentru a identifica pacienții cu risc crescut de a dezvolta neutropenie severă și diaree. Pacienții homozigoți pentru UGT1A1*28 apar cu o frecvență de 8-20% în populațiile europene, africane, orientale și latine. Varianta *6 este aproape absentă în aceste populații. În populațiile est-asiatice frecvența *28/*28 este de aproximativ 1-4%, pentru *6/*28 este de 3-8%, iar pentru *6/*6 este de 2-6%. În populațiile central- și sud-asiatice frecvența *28/*28 este de aproximativ 17%, pentru *6/*28 este de 4%, iar pentru *6/*6 este de 0,2%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Irinotecanul și SN-38 au prezentat mutagenitate *in vitro*, în testul aberației cromozomiale pe celule OHC (celule ovariene de hamster chinezesc), precum și *in vivo*, în testul micronucleilor, la șoarece.

Cu toate acestea, s-a demonstrat că sunt lipsiți de orice potențial mutagen în testul Ames.

La șobolanii tratați timp de 13 săptămâni cu doza maximă de 150 mg/m² administrată săptămânal (care reprezintă mai puțin de jumătate din doza recomandată la om), nu au fost raportate tumori legate de tratament, la 91 de săptămâni după încheierea tratamentului.

Au fost efectuate studii de toxicitate cu irinotecan, administrat în doze unice și repetate, la șoarece, șobolan și câine. Principalele efecte toxice au fost observate la nivelul sistemelor hematopoietic și limfatic. La câine, a fost raportată diareea tardivă, asociată cu atrofia și necroza focală a mucoasei intestinale. De asemenea, la câine a fost observată alopecie.

Severitatea acestor efecte a fost dependentă de doză și reversibilă.

Reproducere

Irinotecan a prezentat efecte teratogene la șobolan și iepure la doze mai mici decât dozele terapeutice la om. La șobolani, puii cu anomalii externe născuți din animale tratate au prezentat o scădere a fertilității. Acest efect nu a fost observat la puii normali din punct de vedere morfologic. La femelele de șobolan gestante a fost observată o scădere a greutateii placentei iar la pui o scădere a viabilității fetale și o creștere a anomaliilor de comportament.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sorbitol (E420)

Acid lactic

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului până la 3,5)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu există cazuri cunoscute de incompatibilitate.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul înainte de deschidere: 2 ani.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică în utilizare a fost demonstrată pentru 24 de ore, la temperatura de 25°C sau pentru 48 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării, anterior administrării medicamentului, devin responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului diluat vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Irinotecan Kabi 40 mg/2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă brună tip I, cu capacitatea de 6 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de 20 mm. Fiecare flacon poate fi ambalat într-o folie de protecție, împreună cu un suport din plastic.

Irinotecan Kabi 100 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă brună tip I, cu capacitatea de 6 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de 20 mm. Fiecare flacon poate fi ambalat într-o folie de protecție, împreună cu un suport din plastic.

Irinotecan Kabi 300 mg/15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă brună tip I, cu capacitatea de 20 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de 20 mm. Fiecare flacon poate fi ambalat într-o folie de protecție, împreună cu un suport din plastic.

Irinotecan Kabi 500 mg/25 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă brună tip I, cu capacitatea de 30 ml, prevăzut cu dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu de 20 mm. Fiecare flacon poate fi ambalat într-o folie de protecție, împreună cu un suport din plastic.

Irinotecan Kabi 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este disponibil în formele de prezentare 40 mg/5 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml și 500 mg/25 ml; fiecare ambalaj conține câte un singur flacon.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare

Similar altor medicamente antineoplazice, irinotecan trebuie manipulat cu precauție. Soluțiile diluate trebuie preparate în condiții de asepsie, de către personal instruit și în spații special amenajate. Trebuie luate măsuri pentru a evita contactul cu pielea și cu mucoasele.

Instrucțiuni pentru diluare

Irinotecan Kabi concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat administrării în perfuzie intravenoasă numai după diluarea anterior administrării în solvenții recomandați, fie clorură de sodiu 0,9% soluție perfuzabilă, fie glucoză 5% soluție perfuzabilă. În condiții de asepsie, se retrage volumul necesar de Irinotecan Kabi concentrat pentru soluție perfuzabilă din flacon, cu ajutorul unei seringi

calibrate și se injectează într-o pungă sau flacon pentru perfuzie cu capacitatea de 250 ml. Perfuzia trebuie amestecată bine prin mișcări de rotație, efectuate manual.

Soluția finală este limpede, incoloră până la galben deschis și fără particule vizibile.

Dacă se observă orice fel de precipitat în flacoane sau după diluare, medicamentul trebuie eliminat în conformitate cu procedurile standard pentru medicamente citotoxice.

Instrucțiunii de protecție pentru prepararea soluțiilor perfuzabile de irinotecan

1. Trebuie utilizată o încăpere cu protecție și trebuie purtate mănuși și echipament de protecție. Dacă nu este disponibilă o încăpere cu protecție, trebuie utilizate mască și ochelari.
2. Recipientele deschise, cum sunt flacoanele cu soluție injectabilă sau flacoanele cu soluție perfuzabilă și canulele, seringile, cateterele, tuburile utilizate și reziduurile de medicamente citostatice trebuie considerate ca deșeuri periculoase și trebuie eliminate în conformitate cu ghidurile locale privind manipularea DEȘEURILOR PERICULOASE.
3. Se vor urma instrucțiunile de mai jos în cazul scurgerilor:
 - trebuie purtat echipament de protecție
 - sticla spartă trebuie colectată și depozitată în recipientul pentru DEȘEURI PERICULOASE
 - suprafețele contaminate trebuie spălate în mod corespunzător cu cantități mari de apă rece
 - suprafețele spălate trebuie ulterior șterse bine, iar materialele utilizate pentru ștergere trebuie eliminate ca DEȘEURI PERICULOASE
4. Dacă irinotecan intră în contact cu tegumentul, zona trebuie clătită cu apă din abundență și, apoi, trebuie spălată cu săpun și apă. În cazul contactului cu mucoasele, se spală bine zona contaminată cu apă. Dacă prezentați disconfort, adresați-vă unui medic.
5. Dacă irinotecan intră în contact cu ochii, spălați bine cu apă din abundență. Adresați-vă imediat unui oftalmolog.

Eliminare

Toate obiectele utilizate pentru diluare și administrare sau care intră în contact cu irinotecan în orice fel, trebuie eliminate în conformitate cu ghidurile locale aplicabile pentru manipularea medicamentelor citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8422/2015/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022