

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irinotesin 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: un ml conține sorbitol 45 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede incoloră până la slab gălbuie, lipsită de particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Irinotesin este indicat în tratamentul cancerului colorectal avansat:

- în monoterapie, la pacienții tratați anterior cu 5-fluorouracil și la care nu s-au obținut beneficiile așteptate;
- în asociere cu 5-fluorouracil și acid folic la pacienții fără chimioterapie anterioară.

Irinotesin în asociere cu cetuximab este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastazat cu exprimare a receptorilor factorului de creștere epidermică (EGFR) după eșecul terapiei citotoxice pe bază de irinotecan.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Irinotesin este destinat numai adulților. Se administrează după diluare, în perfuzie intravenoasă, cu durată de 30-90 minute.

Monoterapie (pacienți tratați anterior):

Doza inițială recomandată de irinotecan este de 350 mg/m² suprafață corporală, administrată în perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni. Se poate lua în considerare o doză de început mai mică (de exemplu 300 mg/m²) în cazul pacienților aflați în oricare din următoarele situații: vârsta ≥ 65 de ani, radioterapie extinsă efectuată anterior, status de performanță = 2, valori crescute ale bilirubinemiei.

Există situații (pacienți care necesită o monitorizare mai frecventă sau care prezintă risc crescut de neutropenie) în care irinotecanul poate fi administrat săptămânal timp de 4 săptămâni, urmat de o pauză de 2

săptămâni. În acest caz doza inițială recomandată pentru tratamentul cu irinotecan în monoterapie este de 125 mg/m².

Terapie asociată (pacienți anterior netratați):

- Siguranța și eficacitatea irinotecan a fost evaluată în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și acid folic în scheme de administrare la două săptămâni.

Doza inițială recomandată de irinotecan este de 180 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, urmată de perfuzia intravenoasă cu 5-fluorouracil și acid folic.

- Irinotecan și cetuximab

Pentru doze și mod de administrare concomitent cu cetuximab, luați în considerare informațiile privind medicamentul cetuximab. În mod normal, este utilizată aceeași doză de irinotecan ca în ultimele cicluri terapeutice ale tratamentului anterior pe bază de irinotecan. Irinotecan nu trebuie administrat la mai puțin de 1 oră de la oprirea perfuziei cu cetuximab.

- Irinotecan și bevacizumab

Cu privire la dozele și modul de administrare pentru bevacizumab, luați în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului al bevacizumab.

Ajustarea dozelor

Readministrarea irinotecan se va face numai după revenirea gradului tuturor reacțiilor adverse [conform National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC)] la valori acceptabile (0-1) și după dispariția completă a diareei determinată de tratament.

În cazul readministrării, dozele de irinotecan și când este cazul și de 5-fluorouracil vor fi reduse în conformitate cu gradul maxim de severitate al reacțiilor adverse observate la administrarea anterioară. Tratamentul va fi amânat cu 1-2 săptămâni pentru a permite remisiunea completă a toxicității determinate de medicament.

Un nou ciclu terapeutic trebuie început doar când numărul granulocitelor este $\geq 1500/\text{mm}^3$, numărul trombocitelor $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ și diareea determinată de medicament este complet rezolvată.

În cazul în care la administrarea anterioară s-a constatat toxicitate hematologică [neutropenie grad 4, neutropenie febrilă (neutropenie grad 3-4 și febră grad 2-4), trombocitopenie și leucopenie (grad 4)] sau toxicitate de altă natură (grad 3-4) se recomandă reducerea dozei de irinotecan și /sau 5-FU cu 15-20%.

Recomandările privind modificarea dozelor de cetuximab, atunci când acesta este asociat cu irinotecan, trebuie urmate în conformitate cu informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului al cetuximab.

Luați în considerare rezumatul caracteristicilor produsului al bevacizumab în cazul modificării dozelor de bevacizumab, atunci când acesta este asociat cu irinotecan/5-FU/AF.

Durata tratamentului

Atât în cazul utilizării în monoterapie cât și pentru administrarea în asociere cu alte medicamente, tratamentul cu irinotecan poate fi continuat un timp nedefinit la pacienții care răspund pozitiv la tratament sau la pacienții al căror cancer rămâne staționar. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în ceea ce privește apariția fenomenelor toxice; tratamentul trebuie întrerupt atunci când apare o toxicitate inacceptabilă care nu răspunde la ajustarea dozelor și la tratamentul de susținere adecvat.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Monoterapie

La pacienții cu status de performanță OMS (Organizația mondială a Sănătății - OMS) ≤ 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). La pacienții cu hiperbilirubinemie și timp de protrombină mai mare cu 50%, clearance-ul irinotecanului este diminuat (vezi pct. 5.2) și, ca urmare, riscul de toxicitate hematologică este crescut. Astfel, la această grupă specială de pacienți hemoleucograma trebuie monitorizată săptămânal.

La pacienții cu valori ale bilirubinemiei de până la 1,5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale LSVN, doza recomandată de irinotecan este de 350 mg/m².

La pacienții cu valori ale bilirubinemiei mai mari de 1,5 până la 3 ori LSVN, doza recomandată de irinotecan este de 200 mg/m².

- Pacienții cu valori ale bilirubinemiei de peste 3 ori mai mari decât LSVN nu trebuie tratați cu irinotecan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Terapie asociată

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

La pacienții cu valori ale bilirubinemiei mai mari de 1,5 până la 3 ori LSVN, doza recomandată de Irinotecan Hameln rds 20 mg/ml este de 200 mg/m².

- Pacienții cu valori ale bilirubinemiei de peste 3 ori mai mari decât LSVN nu trebuie tratați cu Irinotecan Hameln rds 20 mg/ml (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică tratați cu Irinotecan Hameln rds 20 mg/ml în asociere.

Pacienți cu insuficiență renală

Deoarece la acest grup de pacienți nu au fost întreprinse studii clinice (vezi pct. 4.4 și 5.2), nu se recomandă administrarea irinotecan la pacienții cu insuficiență renală.

Pacienți vârstnici

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică la această categorie de pacienți.

Se recomandă alegerea cu prudență a dozelor ca urmare a frecvenței crescute a deteriorării funcțiilor biologice datorate vârstei.

Copii și adolescenți

Irinotesin nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Boală inflamatorie cronică intestinală și /sau obstrucție intestinală;

Deprimare severă a funcției măduvei hematogene;

Valori ale bilirubinei plasmatice de 3 ori mai mari decât limita superioară a normalului;

Indice de performanță individuală (OMS) > 2;

Sarcină și alăptare;

Administrare concomitentă cu preparate vegetale care conțin sunătoare.

Pentru contraindicațiile suplimentare privind cetuximab și bevacizumab, luați în considerare informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului al acestor medicamente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca toate medicamentele antineoplazice, Irinotesin trebuie administrat numai sub supravegherea medicilor specialiști, cu experiență în chimioterapia antineoplazică.

Irinotesin se va administra numai după atenta evaluare a raportului beneficiu așteptat /risc potențial în următoarele cazuri:

- pacienți cu un factor de risc, mai ales cei cu status de performanță (OMS)= 2.
- în puținele cazuri în care se presupune că pacienții nu urmează recomandările privitoare la atitudinea față de reacțiile adverse (necesitatea unui tratament anti-diareic imediat și prelungit, asociat cu ingestia unor cantități mari de lichide la debutul diareei tardive). La acești pacienți se recomandă supravegherea atentă, în spital.

De regulă, atunci când Irinotesin este utilizat în monoterapie se recomandă 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 deosebit de neutropenie poate fi luată în considerare schema terapeutică cu administrare săptămânală (vezi pct. 5.1).

Simptome de tip colinergic: Pacienții pot prezenta simptome de tip colinergic cum ar fi rinită, hipersalivație, mioză, lăcrimare, diaforeză, înroșirea feței (vasodilatație), bradicardie și accentuarea peristaltismului intestinal care poate determina crampe abdominale și diaree precoce (de exemplu diareea care apare în primele 8 ore de la administrarea de irinotecan). Apariția acestor simptome poate fi observată în timpul administrării sau la scurt timp după administrarea intravenoasă de irinotecan și se presupune că sunt determinate de activitatea anticolinesterazică a irinotecanului, estimându-se o creștere a frecvenței lor o dată cu creșterea dozei de irinotecan. Trebuie avută în vedere administrarea terapeutică sau profilactică intravenoasă sau subcutanată a 0,25 mg -1 mg atropină, la pacienții care prezintă simptomatologie colinergică (cu excepția cazurilor care au contraindicație clinică).

Diaree tardivă: Diareea tardivă (apare în general la mai mult de 24 ore după administrarea de irinotecan) poate fi de lungă durată, poate determina deshidratare, dezechilibre hidro-electrolitice sau septicemii, și poate avea potențial letal. La administrarea în monoterapie, timpul mediu de la administrarea perfuziei cu irinotecan până la apariția diareei tardive a fost de 5 zile. Frecvența diareei tardive de gradul 3 și 4 în funcție de vârstă a fost semnificativ mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani. Ulcerațiile colonului, câteodată însoțite de hemoragii, au fost observate în asociere cu diareea indusă de irinotecan.

Următorii factori cresc riscul de apariție a diareei tardive: radioterapie anterioară în zona bazinului/abdominală, hiperleucocitoză la începerea tratamentului, indice de performanță individuală ≥ 2 , sex feminin.

Diareea tardivă trebuie tratată cu loperamidă, imediat de la apariția primului scaun neformat sau a pierderii de fecale, sau de la primele semne ale creșterii peristaltismului intestinal, întâlnite mai frecvent decât se așteaptă în mod normal la acești pacienți. Regimul de administrare recomandat pentru loperamidă este de 4 mg, administrate inițial la apariția primelor semne de diaree tardivă, urmate de 2 mg la fiecare 2 ore, până când pacientul nu mai prezintă diaree cel puțin 12 ore. Se recomandă ca loperamida să nu fie utilizată în aceste doze mai mult de 48 de ore consecutiv, datorită riscului de ileus paralytic și nici mai puțin de 12 ore. Loperamida nu trebuie administrată profilactic nici măcar în cazul pacienților care au prezentat diaree la curele anterioare. Pacienții cu diaree trebuie atent monitorizați; dacă sunt deshidratați li se vor administra lichide și electroliți, iar în caz de apariție a ileusului, febrei sau neutropeniei severe se va institui tratament antibiotic cu spectru larg. În plus față de antibioterapie, pentru tratarea diareei se recomandă spitalizarea în următoarele situații:

- Diaree asociată cu febră,
- Diaree severă (necesitând hidratare intravenoasă),
- Vărsături asociate cu diareea tardivă,
- Diaree care persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu doze mari de loperamidă.

Momentul administrării următoarei doze de irinotecan trebuie amânat până când funcționalitatea intestinală a pacientului revine la starea de dinaintea începerii tratamentului și se menține pentru cel puțin 24 de ore fără a necesita medicație antidiareică. Dacă apare diaree de grad 3 sau 4, următoarele doze de irinotecan trebuie reduse.

Tulburări hematologice: În timpul tratamentului cu irinotecan este necesară monitorizarea săptămânală a hemogramei. Irinotecanul determină în mod obișnuit neutropenie, leucopenie și anemie, oricare dintre acestea putând fi severe și, de aceea, este contraindicat la pacienții cu depresie medulară severă. Trombocitopenia severă este mai puțin frecventă. Complicațiile neutropeniei trebuie tratate imediat cu antibiotice. Tratamentul cu irinotecan trebuie întrerupt temporar dacă apare neutropenia febrilă sau dacă numărul absolut al neutrofilelor scade sub $1000/\text{mm}^3$. Doza de irinotecan trebuie redusă atunci când apare neutropenie semnificativă din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2).

Greață și vărsături: Irinotecanul este emetogen. Greața și vărsăturile pot fi severe și apar de obicei în timpul sau la scurt timp după administrarea perfuziei de irinotecan. De aceea, se recomandă administrarea preventivă de medicamente antiemetice. Medicamentele antiemetice trebuie administrate în ziua tratamentului, începând cu cel puțin 30 minute înaintea administrării de irinotecan. De asemenea, medicul trebuie să evalueze necesitatea administrării în continuare a medicamentelor antiemetice. Pacienții cu vărsături asociate diareei tardive trebuie spitalizați cât mai repede pentru instituirea tratamentului adecvat.

Tulburări respiratorii: Pneumopatia interstițială prezentă sub formă de infiltrate pulmonare este mai puțin frecventă în cursul tratamentului cu irinotecan dar poate avea caracter letal. Posibilii factori de risc asociați cu dezvoltarea pneumopatiei interstițiale includ boli pulmonare preexistente, utilizarea de medicamente pneumotoxice, radio-terapia și factorii de stimulare ai coloniilor. Pacienții care prezintă factori de risc, trebuie atent monitorizați în ceea ce privește simptomele respiratorii, atât înaintea inițierii cât și în timpul tratamentului cu irinotecan.

Tulburări neurologice: S-a observat prezența amețelilor care pot uneori fi expresia simptomatică a hipotensiunii arteriale ortostatice la pacienții cu deshidratare.

Tulburări renale: S-au observat creșteri ale concentrației plasmatice a creatininei și ureei. De asemenea, s-au înregistrat cazuri de insuficiență renală acută. Aceste reacții au fost în general atribuite complicațiilor infecțioase sau deshidratării determinate de greață, vărsături sau diaree. De asemenea, au fost raportate cazuri rare de disfuncție renală datorată sindromului de liză tumorală.

Reacții de hipersensibilitate. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate inclusiv reacții anafilactice/anafilactoid severe.

Extravazare. Deși irinotecan nu este cunoscut ca o substanță dermato-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.

Altele. Deoarece acest medicament conține sorbitol, nu trebuie administrat în cazul pacienților cu intoleranță la fructoză.

Administrarea concomitentă de irinotecan împreună cu un inhibitor puternic (de exemplu ketoconazol) sau un inductor puternic al enzimei CYP 3A4 (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, sunătoare) poate modifica metabolizarea irinotecanului și, de aceea, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de populație

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită eficacitatea irinotecanului la copii și adolescenți.

Vârstnici

Medicul trebuie să acorde o atenție deosebită pacienților cu vârstă ≥ 65 ani datorită frecvenței crescute de deteriorare a funcțiilor biologice la acest grup de pacienți.

Insuficiența hepatică

La pacienții cu hiperbilirubinemie, clearance-ul irinotecanului este diminuat (vezi pct. 5.2) și, de aceea, riscul hemotoxicității este crescut. (vezi pct. 4.2 și pct. 4.3) Funcția hepatică trebuie monitorizată înaintea începerii tratamentului și apoi lunar, sau ori de câte ori este indicat clinic.

Obstrucție intestinală

Pacienții nu trebuie tratați cu irinotecan, până la rezolvarea obstrucției intestinale.

Radioterapia

Pacienții care au urmat anterior radioterapie pelvină/abdominală sunt expuși unui risc crescut de mielosupresie după administrarea de irinotecan. Medicul trebuie să urmărească atent pacienții cu radioterapie extensivă efectuată anterior tratamentului cu irinotecan.

Starea de performanță individuală

Pacienții cu o stare generală proastă sunt expuși unui risc crescut de reacții adverse produse de irinotecan. În funcție de regimul de administrare utilizat, ar putea fi necesare recomandări specifice de dozare la pacienții cu status de performanță grad 2. Pacienților cu indicele statusului de performanță individuală grad 3 sau 4 nu trebuie să li se administreze irinotecan (vezi pct. 4.3).

Irinotesin conține sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu pot fi excluse interacțiunile dintre irinotecan și medicamentele blocante neuromusculare. Irinotecanul are o acțiune anticolinesterazică, iar medicamentele cu acțiune anticolinesterazică pot prelungi efectul de blocare neuromusculară al suxametonului și pot antagoniza blocarea neuromusculară determinată de medicamentele nedepolarizante.

Mai multe studii clinice au demonstrat că administrarea concomitentă cu medicamente anticonvulsivante cu efect inductor asupra CYP 3A (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină) duce la reducerea expunerii la irinotecan, SN-38 și SN-38 glucuroconjugat, reducând efectele farmacodinamice. Efectele unor astfel de medicamente anticonvulsivante au fost reflectate printr-o scădere cu 50% sau mai mult a ASC a SN-38 și SN-38 glucuroconjugat. În plus față de efectul inductor asupra enzimei CYP 3A, creșterea glucuroconjugării și excreția biliară crescută contribuie la reducerea expunerii la irinotecan și la metabolizării săi.

Un studiu clinic a demonstrat că administrarea concomitentă cu ketoconazol a dus la o reducere cu 87% a ASC a APC și o creștere cu 109% a ASC a SN-38, comparativ cu irinotecanul administrat în monoterapie.

Este necesară prudență la pacienții care utilizează concomitent medicamente cu efect inhibitor (de exemplu ketoconazol) sau inductor (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină) cunoscut asupra metabolizării medicamentelor prin intermediul izoenzimei 3A4 a citocromului P450. Administrarea concomitentă de irinotecan cu un inhibitor/inductor al acestei căi metabolice poate modifica metabolizarea irinotecanului și trebuie evitată (vezi pct 4.4).

Într-un studiu farmacocinetic restrâns, în cadrul căruia a fost administrată o doză de 350 mg/m² concomitent cu sunătoare (*Hypericum perforatum*) 900 mg a fost observată o scădere cu 42% a concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ SN-38. Ca urmare, sunătoarea nu trebuie utilizată în același timp cu irinotecanul (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu 5-fluorouracil și acid folinic (5-FU/AF) în cadrul schemelor de tratament asociat nu modifică farmacocinetica irinotecanului.

Nu există dovezi că profilul de siguranță al irinotecanului este influențat de cetuximab sau invers.

În cadrul unui studiu clinic, concentrațiile plasmatice ale irinotecanului au fost similare la pacienții cărora li s-a administrat doar irinotecan/5-FU/AF comparativ cu cei la care a fost asociat bevacizumab. Concentrațiile plasmatice ale SN-38, metabolitul activ al irinotecanului, au fost analizate la un subgrup de pacienți (aproximativ 30 de pacienți în fiecare braț de tratament). Concentrațiile plasmatice ale SN-38 au fost în medie cu 33% mai mari la pacienții tratați cu irinotecan/5-FU/AF în asociere cu bevacizumab comparativ cu pacienții tratați doar cu irinotecan/5-FU/AF. Datorită variabilității inter-individuale mari și a eșantionului redus, nu este clar dacă creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice de SN-38 a fost determinată de bevacizumab. A fost observată o ușoară creștere a frecvenței apariției diareei și leucopeniei, ca evenimente adverse. Au fost raportate mai multe reduceri ale dozei de irinotecan la pacienții tratați cu irinotecan/5-FU/AF în asociere cu bevacizumab. La pacienții la care apar diaree severă, leucopenie sau neutropenie în cazul asocierii de bevacizumab cu irinotecan, dozele de irinotecan trebuie modificate conform recomandărilor de la pct. 4.2.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Femeile aflate la vârstă fertilă și bărbații aflați la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și pe o perioadă de cel puțin 3 luni de la oprirea tratamentului.

Sarcina

Nu sunt disponibile informații privind utilizarea irinotecan în timpul sarcinii la om. Irinotecan este embriotoxic, fetotoxic și teratogen la șobolan și iepure (vezi pct. 5.3.). De aceea irinotecan este contraindicat în timpul sarcinii. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu irinotecan.

Alăptarea

La șobolan, radioactivitatea a fost detectată în lapte după 5 minute de la administrarea intravenoasă de irinotecan marcat radioactiv. Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele uman, și datorită posibilității reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați la sân, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu irinotecan.

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

Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității apariției de amețeli și tulburări de vedere în primele 24 de ore de la administrarea irinotecanului și sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă aceste simptome apar.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse prezentat la acest punct se referă la cele determinate doar de irinotecan.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt diaree precoce și tardivă, neutropenie, anemie, trombocitopenie, alopecie și febră în absența infecțiilor.

Manifestările de toxicitate care limitează dozele și reacțiile adverse care necesită asistență medicală imediată sunt: diaree precoce și tardivă care pot fi severe și refractare la tratament, neutropenie, greață și/sau vărsături și dificultăți la respirație.

Următoarele reacții adverse considerate a fi posibil sau probabil legate de administrarea irinotecanului au fost raportate la 765 de pacienți la care s-a administrat irinotecan în monoterapie în doză de 350 mg/m² și la 145 de pacienți tratați cu irinotecan în asociere cu 5FU/ acid folinic în doză de 180 mg/m² la fiecare 2 săptămâni, precum și după punerea pe piață.

Nu există dovezi că profilul de siguranță al irinotecan este influențat de cetuximab sau *vice versa*. În asociere cu cetuximab au fost raportate reacții adverse suplimentare (cum este erupția acneiformă 88%).

Pentru informații suplimentare luați în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului al cetuximab.

De asemenea, pentru informații privind reacțiile adverse în asociere cu bevacizumab, luați în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului al bevacizumab.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate în următoarele categorii:

Foarte frecvente	≥1/10
Frecvente	≥ 1/100 și < 1/10
Mai puțin frecvente	≥ 1/1000 și < 1/100
Rare	≥ 1/10000 și < 1/1000
Foarte rare	(< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Tulburări gastro-intestinale

Diaree tardivă

Diareea (care apare la mai mult de 24 de ore de la administrare) reprezintă un criteriu de toxicitate care limitează doza de irinotecan administrată.

Foarte frecvente:

În monoterapie, la 20% dintre pacienții care au urmat recomandările privind abordarea terapeutică a diareii a fost observată diaree severă. Dintre ciclurile terapeutice evaluabile, în 14% dintre ele a apărut diaree severă. Timpul median până la apariția primului scaun lichid a fost de 5 zile de la administrarea perfuziei cu irinotecan.

Foarte frecvente:

În terapie asociată, la 13,1% dintre pacienții care au urmat recomandările privind abordarea terapeutică a diareii a fost observată diaree severă. Dintre ciclurile terapeutice evaluabile, în 3,9% dintre ele a apărut diaree severă.

Mai puțin frecvente:

Au fost raportate cazuri izolate de colită pseudo-membranoasă, unul dintre ele fiind documentat din punct de vedere bacteriologic (*Clostridium difficile*).

*Greață și vărsături***Foarte frecvente:**

În monoterapie au fost observate greață și vărsături (severe la aproximativ 10% dintre pacienții tratați cu antiemetice)

Frecvente:

În terapie asociată a fost observată o incidență mai mică a greței și vărsăturilor severe (la 2,1%, respectiv 2,8% dintre pacienți).

Deshidratare

Frecvente: au fost raportate episoade de deshidratare asociată, în mod frecvent, cu diaree și/sau vărsături.

Mai puțin frecvente: au fost observate cazuri mai puțin frecvente de insuficiență renală, hipotensiune arterială (care se poate manifesta sub formă de amețeli) și/sau insuficiență cardio-circulatorie la pacienții care au prezentat episoade de deshidratare asociată cu diaree și/sau vărsături.

Rare: au fost raportate cazuri rare de hipokaliemie și hiponatremie, cel mai adesea având legătură cu diareea și vărsăturile.

Alte tulburări gastro-intestinale

Frecvente: a fost observată constipație având legătură cu administrarea de irinotecan și/sau loperamidă, după cum urmează:

În monoterapie: la mai puțin de 10% dintre pacienți

În terapie asociată: la 3,4% dintre pacienți.

Mai puțin frecvente: au fost raportate cazuri rare de obstrucție intestinală, ileus sau hemoragie gastro-intestinală.

Rare: au fost raportate cazuri rare de colită, incluzând inflamația cecumului (tiflită), colită ischemică și ulceroasă. Au fost raportate cazuri rare de perforație intestinală. Alte efecte ușoare includ anorexie, dureri abdominale și mucozită. Cazuri rare de pancreatită simptomatică și asimptomatică au fost asociate cu tratamentul cu irinotecan.

Tulburări hematologice și limfatice

Neutropenia este un efect toxic care limitează doza administrată. Neutropenia a fost reversibilă și nu este cumulativă; timpul median până la atingerea celei mai mici valori la care nu apar reacții adverse a fost de 8 zile, atât în cazul administrării în monoterapie cât și în cazul terapiei asociate.

În monoterapie:

Foarte frecvente: la 78,7% dintre pacienți a fost observată neutropenie iar la 22,6% dintre pacienți aceasta a fost severă, cu un număr de neutrofile mai mic de 500 celule/mm³. Dintre ciclurile terapeutice evaluabile, 18% au prezentat un număr de neutrofile mai mic de 1000 celule/mm³, incluzând aici și 7,6% din cazuri unde numărul de neutrofile a fost mai mic de 500 celule/mm³. În general, recuperarea totală a fost atinsă în ziua 22.

La aproximativ 58,7% dintre pacienți a fost raportată anemie (8% cu valori ale hemoglobinemiei mai mici de 8 g/dl și 0,9% cu valori ale hemoglobinemiei mai mici de 6,5 g/dl).

Frecvente: la 6,2% dintre pacienți și în 1,7% dintre ciclurile terapeutice a fost raportată febră însoțită de neutropenie severă.

Trombocitopenia (mai puțin de 100000 celule/mm³) a fost observată la 7,4% dintre pacienți și la 1,8% dintre ciclurile terapeutice, iar dintre acestea 0,9% cu un număr trombocite mai mic de 50000 celule/mm³ în 0,2% dintre ciclurile terapeutice. Aproape toți pacienții s-au recuperat până la ziua 22.

În terapie asociată

Foarte frecvente: la 82,5% dintre pacienți a fost observată neutropenie iar la 9,8% dintre pacienți aceasta a fost severă, cu un număr de neutrofile mai mic de 500 celule/mm³. Dintre ciclurile terapeutice evaluabile 67,3% au prezentat un număr de neutrofile mai mic de 1000 celule/mm³, incluzând aici și 2,7% din cazuri unde numărul de neutrofile a fost mai mic de 500 celule/mm³. În general, recuperarea totală a fost atinsă în 7 - 8 zile.

La 97,2% dintre pacienți a fost raportată anemie (2,1% cu valori ale hemoglobinemiei mai mici de 8 g/dl). Trombocitopenia (mai puțin de 100000 celule/mm³) a fost observată la 32,6% dintre pacienți, în 21,8% dintre ciclurile terapeutice. Nu a fost observată apariția trombocitopeniei severe (mai puțin de 50000 celule/mm³).

Frecvente: la 3,4% dintre pacienți și în 0,9% dintre ciclurile terapeutice a fost raportată febră însoțită de neutropenie severă.

Foarte rare: după punerea pe piață a fost raportat un caz de trombocitopenie periferică cu anticorpi antiplachetari.

Episoadele infecțioase au apărut la aproximativ 2% dintre pacienți (0,5% dintre ciclurile terapeutice) și au fost asociate cu neutropenie severă la aproximativ 2,1% dintre pacienți (0,5% dintre ciclurile terapeutice), ducând la deces într-un singur caz.

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: la pacienții care au prezentat septicemie au fost observate cazuri rare de insuficiență renală, hipotensiune arterială sau insuficiență cardio-circulatorie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Sindrom colinergic acut

Frecvente: la 9% dintre pacienții tratați cu monoterapie și la 1,4% dintre cei tratați cu terapie asociată a fost observată apariția sindromului colinergic acut sever tranzitoriu. Principalele simptome au fost definite ca fiind diareea precoce și diverse alte simptome cum sunt dureri abdominale, conjunctivită, rinită, hipotensiune arterială, vasodilatație, transpirații, frisoane, stare generală de rău, amețeli, tulburări de vedere, mioză, lăcrimare și hipersalivație, acestea apărând în timpul sau în decursul primelor 24 de ore de la perfuzarea irinotecan. Aceste simptome dispar după administrarea de atropină (vezi pct. 4.4).

Febră

Foarte frecvente: febra apărută în absența unei infecții și fără asociere cu neutropenie severă, a fost prezentă la 12% dintre pacienții tratați în monoterapie și la 6,2% dintre pacienții tratați în terapie asociată.

Astenie

Frecvente: astenia a fost severă la mai puțin de 10% dintre pacienții tratați în monoterapie și la 6,2% dintre pacienții tratați în terapie asociată. Relația de cauzalitate cu tratamentul cu irinotecan nu a fost stabilită în mod clar.

Reacții la locul de perfuzare

Mai puțin frecvente: au fost raportate reacții ușoare la nivelul locului de administrare.

Tulburări cardiace

Rare: a fost raportată hipertensiune arterială în timpul sau după perfuzare.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: apariția bolii pulmonare interstițiale, manifestată sub formă de infiltrate pulmonare, este mai puțin frecventă în timpul tratamentului cu irinotecan, dar poate fi letală. Au fost raportate efecte precoce, cum este dispnea (vezi pct. 4.4).

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: alopecia a fost foarte frecventă și reversibilă.
Mai puțin frecvente: au fost raportate reacții cutanate ușoare.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: au fost raportate reacții alergice ușoare.
Rare: au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoidice.

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: au fost raportate reacții cu debut precoce cum sunt contracții musculare sau crampe și parestezie.

Investigații diagnostice

Foarte frecvente: în terapia asociată, în absența metastazelor hepatice progresive, au fost observate creșteri tranzitorii (gradul 1 și 2) ale valorilor serice ale ASAT, ALAT, valorilor concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline și bilirubinei, la 15%, 11%, 11%, respectiv 10% dintre pacienți.

Frecvente:

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

În terapia asociată, au fost observate creșteri de gradul 3, tranzitorii, ale bilirubinemiei la 1% dintre pacienți (nu au fost observate creșteri de gradul 4 ale bilirubinemiei).

Foarte rare: Au fost raportate foarte rare creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale amilazei și/sau lipazei.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte rare: tulburări tranzitorii de vorbire asociate cu perfuzia de irinotecan.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

A fost raportat supradozaj la doze de aproximativ 2 ori mai mari decât doza terapeutică recomandată, care poate fi letal. Cele mai semnificative reacții adverse raportate au fost neutropenia severă și diareea severă. Pentru a preveni deshidratarea datorată diareei și pentru tratarea oricărei complicații infecțioase, se va institui tratament de susținere intensiv. Nu se cunoaște un antidot pentru supradozajul cu irinotecan.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice. Alte antineoplazice, codul ATC: L01XX19

Date experimentale

Irinotecanul este un derivat de semisinteză al camptotecinului. Este un medicament antineoplazic cu acțiune de inhibitor specific al ADN-topoizomerazei I. În majoritatea țesuturilor este metabolizat prin intermediul

carboxilesterazei la SN-38, care s-a dovedit a fi mult mai activ decât irinotecanul asupra topoizomerazei I purificate și mult mai citotoxic, comparativ cu irinotecanul, asupra câtorva 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 acțiunea citotoxică. 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 a fi în mod semnificativ recunoscuți de către mecanismul de rezistență polimedicamentoasă (MDR) mediat de glicoproteina P 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 afară acțiunii antitumorale, cel mai relevant efect farmacologic al irinotecanului este inhibarea acetilcolinesterazei.

Date clinice

În monoterapie

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 cancer colorectal metastazat, la care tratamentul anterior cu 5-FU a înregistrat eșec terapeutic. Eficacitatea irinotecanului a fost evaluată la 765 de pacienți care au prezentat la intrarea în studiu progresie a bolii în cursul tratamentului cu 5FU.

Studii de fază III	Irinotecan comparativ cu tratamentul optim de susținere a funcțiilor vitale (BMS)			Irinotecan comparativ cu 5-fluorouracil (5-FU)		
	Irinotecan	BMS	valoarea p	Irinotecan	5-FU	valoarea p
Număr de pacienți	183	90		127	129	
SFP la 6 luni [%]	NA	NA		33,5	26,7	0,03
Supraviețuirea la 12 luni [%]	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Valoarea mediană a timpului de supraviețuire [luni]	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351
SFP = supraviețuire fără progresie a bolii; NA = nu se aplică						

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 durata de 90 de minute timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată 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 durata 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 tratament asociat

A fost efectuat un studiu de fază III la 385 de pacienți cu cancer 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 de irinotecan la doza 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 la aceleași doze și în aceleași scheme de administrare.

În cadrul schemei de administrare săptămânală, administrarea de irinotecan la doza 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.

	Scheme terapeutice de administrare asociată (n = 198)		Schema terapeutică de administrare săptămânală (n = 50)		Schema terapeutică de administrare la intervale de 2 săptămâni (n = 148)	
	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA
Frecvența de răspuns [%]	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
valoarea p	< 0,001		0,045		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	< 0,001		NS		0,001	
Valoarea mediană a duratei răspunsului [luni]	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
valoarea p	NS		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	< 0,001		NS		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	0,0014		NS		< 0,001	

Valoarea mediană a timpului de supraviețuire [luni]	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
valoarea p	0,028		NS		0,041	
* din populația protocolului de studiu; 5-FU = 5-fluorouracil; FA = acid folic; NS = nesemnificativ						

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

În plus, valoarea mediană a timpului până la deteriorarea definitivă a statusului de performanță al pacientului a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu irinotecan în asociere cu 5FU/FA comparativ cu grupul tratat numai cu 5-FU/FA (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, deși nu în mod semnificativ, în grupul tratat cu irinotecan în tratament asociat, indicând faptul că eficacitatea irinotecanului administrat în asociere poate fi atinsă fără a afecta calitatea vieții.

În asociere cu cetuximab

Eficacitatea asocierii cetuximab cu irinotecan a fost investigată în două studii clinice. La un număr total de 356 de pacienți cu cancer 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%, majoritatea având însă un status de performanță Karnofsky de cel puțin 80%, s-a administrat tratament asociat 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 provenite din aceste studii sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Studiu	n	RRO		RCB		SFP (luni)		SG (luni)	
		n [%]	Î 95%	n [%]	Î 95%	Valoare mediană	Î 95%	Valoare 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 mai mare comparativ cu monoterapia cu cetuximab, 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 găsite efecte asupra supraviețuirii globale (risc relativ 0,91, $p = 0,48$).

În asociere cu bevacizumab

Un studiu randomizat de fază III, dublu-orb, controlat activ, a evaluat tratamentul cu bevacizumab în asociere cu irinotecan/5-FU/FA ca tratament de primă linie pentru carcinomul de colon sau rect metastazat (studiul AVF2107g). Adăugarea bevacizumabului la asocierea irinotecan/5-FU/FA 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 criteriile 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.

	Brațul 1 Irinotecan/5-FU/FA/placebo	Brațul 2 Irinotecan/5-FU/FA/bevacizumab ^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
<i>valoarea p</i>		0,00004
Supraviețuire fără progresia bolii		
Valoarea mediană a timpului [luni]	6,2	10,6
Risc relativ ^b		0,54
<i>valoarea p</i>		< 0,0001
Rata globală de răspuns		
Rata [%]	34,8	44,8
Interval de încredere 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<i>valoarea p</i>		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
^a 5 mg/kg la intervale de 2 săptămâni; ^b Relativ la brațul de control.		

Date farmacocinetice/farmacodinamice

Intensitatea efectelor toxice majore înregistrate în cazul irinotecanului (de exemplu neutropenie și diaree) depinde de expunerea (ASC) la medicamentul nemodificat și la metabolitul SN-38. Au fost observate corelații semnificative între intensitatea toxicității hematologice (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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În timpul unui studiu de fază I la 60 de pacienți la care s-au administrat în perfuzie cu durata de 30 minute doze de 100 – 750 mg/m² o dată la 3 săptămâni, profilul eliminării irinotecanului a fost bifazic sau trifazic. Clearance-ul plasmatic mediu a fost de 15 l/h și m², iar volumul de distribuție a fost 157 l/m². Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al modelului trifazic în prima fază a fost de 12 minute, în faza a doua a fost de 2,5

ore, iar în faza finală timpul de înjumătățire a fost de 14,2 ore. Profilul eliminării SN-38 a fost bifazic cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică de 13,8 ore. La finalul perfuziei cu doza recomandată de 350 mg/m², concentrațiile plasmatice medii ale irinotecanului și SN-38 au fost 7,7 μg/ml și respectiv 56 ng/ml cu ASC corespunzând valorii de 34 μg.h/ml și respectiv 451 ng.h/ml. SN-38 prezintă în general o mare variabilitate interindividuală a parametriilor farmacocinetici.

Un studiu farmacocinetic de faza II a fost efectuat la 148 de pacienți cu cancer colorectal metastatic, tratați cu diferite scheme și cu doze diferite de irinotecan. Parametrii farmacocinetici estimați după un model tricompartimental au fost similari cu cei observați în timpul studiilor de fază I. În toate studiile s-a observat că expunerea la irinotecan cât și la SN-38 crește proporțional cu doza de irinotecan administrată; proprietățile lor farmacocinetice sunt independente de numărul ciclurilor anterioare și de schema de administrare.

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

Studii de echilibru de masă și metabolism cu medicament marcat radioactiv la C-14 au demonstrat că mai mult de 50 % din doza administrată de irinotecan se elimină sub formă nemodificată; 33% se elimină prin fecale pe cale biliară, iar 22% pe cale urinară.

Există două căi de metabolizare a irinotecanului, fiecare metabolizând cel puțin 12% din doza administrată:

- hidroliza de către carboxilesteraza cu formarea metabolitului activ SN-38, care este eliminat în principal prin glucuronoconjugare, apoi prin excreție biliară și renală (mai puțin de 0,5% din doza de irinotecan). După glucuronoconjugare SN-38 este probabil hidrolizat la nivelul intestinului.
- oxidarea dependentă de citocromul P450 3A care determină deschiderea inelului piperidinic, cu formarea APC (derivatul acidului aminopentanoic) și a NPC (derivatul aminei primare).

Forma nemodificată a irinotecanului predomină în plasmă, urmată de APC, SN-38 glucuronoconjugat și de SN-38. Numai SN-38 posedă o activitate citotoxică semnificativă.

Clearance-ul irinotecanului este diminuat cu aproximativ 40% la pacienții la care bilirubinemia este de 1,5-3 ori mai mare decât limita superioară a normalului. La acești pacienți o doză de 200 mg/m² irinotecan va conduce la o expunere plasmatică la medicament comparabilă cu cea observată la pacienții cu parametrii hepatici normali tratați cu doze de 350 mg/m².

5.3 Date preclinice de siguranță

Irinotecanul și SN-38 au prezentat mutagenitate *in vitro* în cadrul testului aberației cromozomiale pe celule OHC (celule ovariene de hamster chinezesc), precum și în testul *in vivo* pe micronuclei de șoarece. Cu toate acestea, aceștia nu au prezentat niciun potențial mutagen în cadrul testului 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, timp de 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.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sorbitol (E420)
Acid (S) lactic
Hidroxid de sodiu 0,1M

Acid clorhidric 0,1M
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

Irinotecan nu trebuie amestecat cu alte produse medicamentoase, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere: Conținutul flaconului trebuie utilizat imediat după prima deschidere a flaconului.

După diluare: Soluția perfuzabilă trebuie utilizată imediat după diluare deoarece nu conține substanțe antibacteriene. Dacă diluția se efectuează în condiții strict aseptice (de exemplu într-o hotă cu flux laminar), soluția poate fi utilizată în decurs de 12 ore dacă este păstrată la temperatura camerei, sau în decurs de 24 de ore dacă este păstrată la frigider la o temperatură de 2-8°C (incluzând și durata perfuziei).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună închis cu dop de cauciuc de culoare gri și sigilat cu capsă metalică și disc de polipropilenă, conținând 2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă brună închis cu dop de cauciuc de culoare gri și sigilat cu capsă metalică și disc de polipropilenă, conținând 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă brună închis cu dop de cauciuc de culoare gri și sigilat cu capsă metalică și disc de polipropilenă, conținând 25 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă brună închis cu dop de cauciuc de culoare gri și sigilat cu capsă metalică și disc de polipropilenă, conținând 15 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Preparare

Irinotecanul trebuie diluat înainte de utilizare cu soluție de glucoză 5% (de preferat) sau cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, până la o concentrație finală variind între 0,12 mg/ml și 2,8 mg/ml.

Manipulare

Ca și în cazul altor medicamente citotoxice, irinotecanul trebuie utilizat cu extremă prudență; sunt necesare și de extremă importanță mănușile, măștile și hainele de protecție. Se impune evitarea contactului cu tegumentul și/sau cu mucoasele. Dacă irinotecanul vine în contact cu pielea, spălați-vă imediat și energic cu apă și săpun. Dacă soluția de irinotecan vine în contact cu mucoasele, spălați-vă imediat cu multă apă.

Înainte de utilizare, medicamentele pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru prezența de particule sau modificări ale culorii, acolo unde ambalajul și soluția permit acest lucru. Soluția se examinează vizual pentru prezența de particule, atât în flacon, cât și în seringă după umplerea acesteia cu soluția din flacon.

Orice cantitate de soluție neutilizată trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Eliminarea reziduurilor

Orice cantitate de soluție neutilizată precum și toate materialele folosite la diluare și administrare trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale referitoare la reziduurile citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TEVA B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8655/2016/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .