

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare pungă pentru perfuzie de 180 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 270 mg (echivalentul a 234 mg irinotecan).

Un ml de soluție perfuzabilă conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 1,5 mg (corespunzând cu 1,3 mg irinotecan).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare pungă pentru perfuzie de 180 ml conține sodiu 10,346 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 0,06 mg. O pungă de perfuzie conține glucoză 8325 mg și sorbitol 607,5 mg (E420).

Fiecare pungă pentru perfuzie de 200 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 300 mg (echivalentul a 260 mg irinotecan).

Un ml de soluție perfuzabilă conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 1,5 mg (corespunzând cu 1,3 mg/ml irinotecan).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare pungă pentru perfuzie de 200 ml conține sodiu 11,496 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 0,06 mg. O pungă de perfuzie conține glucoză 9250 mg și sorbitol 675 mg (E420).

Fiecare pungă pentru perfuzie de 220 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 330 mg (echivalentul a 286 mg irinotecan).

Un ml de soluție perfuzabilă conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 1,5 mg (corespunzând cu 1,3 mg/ml irinotecan).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare pungă pentru perfuzie de 220 ml conține sodiu 12,640 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 0,06 mg. O pungă de perfuzie conține glucoză 10,175 mg și sorbitol 742,5 mg (E420).

Fiecare pungă pentru perfuzie de 240 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 360 mg (echivalentul a 312 mg irinotecan).

Un ml de soluție perfuzabilă conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 1,5 mg (corespunzând cu 1,3 mg irinotecan).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare pungă pentru perfuzie de 240 ml conține sodiu 13,795 mg. Un ml de soluție perfuzabilă conține sodiu 0,06 mg. O pungă de perfuzie conține glucoză 11,100 mg și sorbitol 810 mg (E420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

O soluție de culoare galben-pal, până la galben, limpede, lipsită de particule vizibile, cu un pH cuprins între 3,0 și 3,8 și cu osmolalitate cuprinsă între 250 și 350 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Irinotecan este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer colorectal avansat

- în asociere cu 5-fluorouracil și acid folinic la pacienții fără chimioterapie anterioară pentru boală avansată
- ca monoterapie la pacienții care au prezentat eșec terapeutic cu o schemă de tratament care conține 5-fluorouracil.

Irinotecan în asociere cu cetuximab este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastatic cu RAS de tip sălbatic, care exprimă receptor al factorului de creștere epidermic (EGFR), care nu au primit tratament anterior pentru boală metastatică sau după eșecul terapeutic al terapiei citotoxice care include irinotecan (vezi pct. 5.1).

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

Irinotecan în asociere cu capecitabină, cu sau fără bevacizumab, este indicat ca primă linie de tratament pentru pacienții cu carcinom colorectal metastatic.

4.2 Doze și mod de administrare

Numai pentru adulți.

Irinotecan trebuie prescris doar de către un medic specializat în utilizarea chimioterapiei împotriva cancerului.

Pungile pentru perfuzie cu Irinotecan SUN 1,5 mg soluție perfuzabilă, permit administrarea a 180 ml / 200 ml/ 220 ml/ 240 ml de soluție (echivalentul a 270 mg/ 300 mg/ 330 mg și respectiv 360 mg).

Dacă doza necesară nu poate fi obținută folosind prezentările disponibile, se recomandă să utilizați un medicament alternativ pe bază de irinotecan, inclusiv irinotecan sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Doze

Dozele de irinotecan menționate în acest RCP se referă la miligrame de irinotecan clorhidrat trihidrat.

În monoterapie (pentru pacientul tratat anterior)

Doza recomandată de irinotecan este de 350 mg/m² administrat sub formă de perfuzie intravenoasă de-a lungul unei perioade de timp de 30 până la 90 minute, la fiecare trei săptămâni (vezi pct. 4.4 și pct. 6.6).

În terapie asociată (pentru pacientul netratat anterior)

Siguranța și eficacitatea irinotecanului în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și acid folinic (FA) au fost evaluate folosind următoarea schemă terapeutică (vezi pct. 5.1).

Irinotecan plus 5FU/FA în schemă terapeutică la fiecare 2 săptămâni

Doza recomandată de irinotecan este de 180 mg/m² administrat o dată la fiecare 2 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă de-a lungul unei perioade de timp de 30 până la 90 minute, urmat de perfuzia cu acid folinic și 5-fluorouracil.

Pentru dozele și modul de administrare al cetuximabului în asociere, consultați informațiile referitoare la produs pentru acest medicament. În mod normal, este utilizată aceeași doză de irinotecan administrată în cadrul ultimelor cicluri din cadrul schemei anterioare bazate pe irinotecan. Irinotecan nu poate fi administrat mai devreme de 1 oră după finalul perfuziei cu cetuximab.

Pentru dozele și modul de administrare ale bevacizumabului, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru bevacizumab.

Pentru dozele și modul de administrare ale asocierii de capecitabină, consultați pct. 5.1 și consultați secțiunile corespunzătoare din cadrul rezumatului caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Ajustarea dozei

Irinotecan trebuie administrat după recuperarea adecvată a tuturor reacțiilor adverse, până la gradul 0 sau 1 conform clasificării NCI-CTC (Criteriile frecvente de toxicitate ale Institutului Național pentru Cancer) și după ce diareea legată de tratament este complet rezolvată.

La inițierea unei perfuzii ulterioare cu medicament, doza de irinotecan și 5FU, atunci când este cazul, trebuie scăzută, conform celui mai mare grad al reacțiilor adverse observate la perfuzia anterioară. Tratamentul trebuie amânat cu 1 până la 2 săptămâni, pentru a permite recuperarea reacțiilor adverse legate de tratament.

În cazul următoarelor reacții adverse, trebuie aplicată o reducere a dozei de 15 până la 20%, pentru irinotecan și/sau 5FU, dacă este cazul

- toxicitate hematologică (neutropenie de gradul 4, neutropenie febrilă (neutropenie de gradul 3-4 și febră de gradul 2-4), trombocitopenie și leucopenie (gradul 4))
- toxicitate non-hematologică (gradul 3-4).

Recomandările pentru modificarea dozelor de cetuximab atunci când se administrează în asociere cu irinotecan, trebuie respectate conform informațiilor despre produs pentru acest medicament.

În asociere cu capecitabină, pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste, se recomandă o reducere a dozei inițiale de capecitabină, până la 800 mg/m² de două ori pe zi, conform rezumatului caracteristicilor produsului pentru capecitabină. Consultați de asemenea, recomandările pentru modificările dozei în cadrul schemei de asociere, prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Durata tratamentului

Tratamentul cu irinotecan trebuie continuat până când se observă o progresie obiectivă a bolii sau o toxicitate inacceptabilă.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu funcție hepatică alterată

În monoterapie

Valorile bilirubinei (până la de 3 ori limita superioară a intervalului normal (LSN)) la pacienții cu status de performanță ≤ 2, trebuie să determine doza inițială de irinotecan. La acești pacienți cu hiperbilirubinemie și timp de protrombină mai mare de 50%, eliminarea irinotecanului este scăzută (vezi pct. 5.2) și prin urmare, riscul de hepatotoxicitate este crescut. Așadar, trebuie efectuată monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei complete pentru această grupă de pacienți.

- La pacienții cu bilirubină de până la 1,5 ori LSN, doza recomandată de irinotecan este de 350 mg/m²
- La pacienții cu bilirubină cuprinsă între 1,5 și 3 ori LSN, doza recomandată de irinotecan este de 200 mg/m²
- Pacienții cu bilirubină mai mare de 3 ori LSN nu trebuie tratați cu irinotecan (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

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

Pacienți cu funcție renală afectată

Nu se recomandă utilizarea de irinotecan la pacienții cu funcție renală afectată, deoarece nu au fost efectuate studii la această grupă de pacienți. (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Vârstnici

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice specifice la persoanele vârstnice. Cu toate acestea, doza trebuie aleasă cu atenție la această grupă de pacienți, din cauza frecvenței crescute a diminuării funcțiilor biologice. Această grupă de pacienți necesită supraveghere intensă (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea irinotecanului la copii nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Irinotecan SUN soluție perfuzabilă este numai pentru administrare intravenoasă. Trebuie administrat sub formă de perfuzie într-o venă periferică sau centrală. Soluția poate fi administrată direct pacientului, fără pregătire suplimentară.

Pentru o singură utilizare.

4.3 Contraindicații

- boală inflamatorie intestinală cronică și/sau obstrucție intestinală (vezi pct. 4.4)
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- alăptare (vezi pct. 4.6)
- bilirubină > 3 ori limita superioară a intervalului normal (vezi pct. 4.4)
- insuficiență severă a măduvei osoase
- status de performanță OMS > 2
- administrare concomitentă cu sunătoare (vezi pct. 4.5)
- vaccinuri vii atenuate (vezi pct. 4.5).

Pentru contraindicații suplimentare ale cetuximabului sau bevacizumabului sau capecitabinei, consultați informațiile despre produs pentru aceste medicamente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea de irinotecan trebuie limitată la unități specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice și trebuie administrat doar sub supravegherea unui medic specializat în utilizarea chimioterapiei împotriva cancerului.

Date fiind natura și incidența reacțiilor adverse, irinotecan va fi prescris doar în următoarele cazuri, după ce beneficiile așteptate au fost evaluate în raport cu posibilele riscuri terapeutice.

- la pacienții care prezintă un factor de risc, în special cei cu status de performanță OMS = 2
- în puținele cazuri rare, în care pacienții sunt considerați incapabili de a respecta recomandările legate de gestionarea reacțiilor adverse (necesitatea tratamentului antidiareic imediat și prelungit, în asociere cu aport crescut de lichide, la apariția diareei tardive). Se recomandă supravegherea strictă în spital în cazul acestor pacienți.

Atunci când irinotecan este utilizat în monoterapie, este prescris, de obicei, în schema terapeutică cu administrare la fiecare 3 săptămâni. Cu toate acestea, schema terapeutică cu administrare săptămânală (vezi pct. 5), poate fi luată în considerare la pacienții care pot necesita o monitorizare mai atentă sau care se află la risc special pentru neutropenie severă.

Diaree tardivă

Pacienții trebuie informați cu privire la riscul de diaree tardivă care apare la mai mult de 24 ore după administrarea de irinotecan și în orice moment înaintea următorului ciclu. În monoterapie, timpul mediu de apariție a primului scaun lichid a fost în ziua 5 după perfuzia de irinotecan. Pacienții trebuie să informeze imediat medicul cu privire la apariția acesteia și să inițieze imediat terapia adecvată.

Pacienții cu risc crescut de diaree sunt cei care au urmat radioterapie abdominală/pelvină anterioară, 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 concomitent neutropenic.

Imediat ce apare primul scaun lichid, pacientul trebuie să înceapă să consume volume crescute de băuturi care conțin electroliți și trebuie inițiată imediat o terapie antidiareică adecvată. Acest tratament antidiareic va fi prescris de departamentul în care a fost administrat irinotecanul. După externarea din spital, pacienții trebuie să obțină medicamente prescrise, astfel încât să poată trata diareea imediat ce apare. În plus, aceștia trebuie să informeze medicul sau departamentul care administrează irinotecanul, atunci când/dacă apare diareea.

Tratamentul antidiareic recomandat în prezent constă în doze crescute de loperamidă (4 mg pentru prima administrare și apoi 2 mg la fiecare 2 ore). Această terapie trebuie să continue timp de 12 ore după ultimul scaun lichid și nu trebuie modificată. În niciun caz, loperamida nu trebuie administrată timp de peste 48 ore consecutive în aceste doze, din cauza riscului de ileus paralic și nici timp de sub 12 ore.

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

În plus față de tratamentul antibiotic, se recomandă spitalizarea pentru gestionarea diareei în următoarele cazuri:

- diaree asociată cu febră
- diaree severă (care necesită hidratare intravenoasă)
- diaree care persistă mai mult de 48 ore după inițierea terapiei cu loperamidă în doze crescute.

Loperamida nu trebuie administrată profilactic, chiar și la pacienții care au manifestat diaree tardivă în cadrul ciclurilor anterioare.

La pacienții care au manifestat diaree severă, se recomandă o reducere a dozei în cadrul ciclurilor ulterioare (vezi pct. 4.2).

Hematologie

În studii clinice, frecvența neutropeniei gradul 3 și 4 NCI CTC a fost semnificativ mai crescută la pacienții cărora li s-a administrat iradiere pelvină/abdominală anterioară, decât la cei care nu au primit astfel de iradiere. Pacienții cu concentrații serice ale bilirubinei la momentul inițial de 1,0 mg/dl sau peste au prezentat de asemenea o probabilitate crescută de a manifesta neutropenie de gradul 3 sau 4 în cadrul primului ciclu, comparativ cu cei ale căror concentrații ale bilirubinei au fost mai mici de 1,0 mg/dl.

Se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei în timpul tratamentului cu irinotecan. Pacienții trebuie informați cu privire la riscul de neutropenie și la semnificația febrei. Neutropenia febrilă (temperatură $>38^{\circ}\text{C}$ și număr de neutrofile $\leq 1,000$ celule/mm³) trebuie tratată urgent în spital, cu antibiotice intravenoase cu spectru larg.

La pacienții care au manifestat reacții hematologice severe, se recomandă reducerea dozei pentru administrarea ulterioară (vezi pct. 4.2).

Există un risc crescut de infecții și toxicitate hematologică la pacienții cu diaree severă. La pacienții cu diaree severă trebuie efectuate hemoleucograme complete.

Insuficiență hepatică

Testele funcționale hepatice trebuie efectuate la momentul inițial și înaintea fiecărui ciclu.

Monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei trebuie efectuată la pacienții cu bilirubină cuprinsă între 1,5 și 3 ori LSN, din cauza scăderii clearance-ului irinotecanului (vezi pct. 5.2) și prin urmare, a creșterii

riscului de toxicitate hematologică la această grupă de pacienți. Pentru pacienții cu bilirubină > 3 ori LSN (vezi pct. 4.3).

Greață și vărsături

Se recomandă un tratament profilactic cu antiemetice înainte fiecărui tratament cu irinotecan. Greața și vărsăturile au fost raportate frecvent. Pacienții cu vărsături asociate cu diaree tardivă trebuie spitalizați imediat ce este posibil pentru tratament.

Sindrom colinergic acut

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

Aceste simptome pot fi observate în timpul sau imediat după perfuzia de irinotecan și sunt considerate a fi legate de activitatea anticolinesterazică a compusului parental al irinotecanului și se preconizează să apară cu frecvență mai mare în cazul dozelor crescute de irinotecan.

Se recomandă precauție la pacienții cu astm bronșic. La pacienții care au manifestat un sindrom colinergic acut și sever, se recomandă utilizarea profilactică de sulfat de atropină, împreună cu dozele ulterioare de irinotecan.

Tulburări respiratorii

Boala pulmonară interstițială, prezentată sub formă de infiltrate pulmonare, este mai puțin frecventă în timpul terapiei cu irinotecan. Boala pulmonară interstițială poate fi letală. Factorii de risc posibil asociați cu dezvoltarea bolii pulmonare interstițiale includ utilizarea de medicamente pneumotoxice, radioterapia și factorii de stimulare a coloniilor. Pacienții cu factori de risc trebuie monitorizați cu atenție pentru simptome respiratorii, înainte și în timpul terapiei cu irinotecan.

Extravazare

În timp ce irinotecanul nu este un vezicant cunoscut, trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita extravazarea, iar zona de perfuzie trebuie monitorizată pentru semne de inflamație. Dacă are loc extravazarea, se recomandă spălarea zonei și aplicarea de gheață.

Vârstnici

Din cauza frecvenței crescute de diminuare a funcțiilor biologice, în special a funcției hepatice, la pacienții vârstnici, selectarea dozei de irinotecan trebuie făcută cu prudență la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Boala inflamatorie intestinală cronică și/sau obstrucția intestinală

Pacienții nu trebuie tratați cu irinotecan până nu este rezolvată obstrucția intestinală (vezi pct. 4.3).

Funcția renală

Au fost observate creșteri ale creatininei serice sau ale azotului ureic din sânge. Au existat cazuri de insuficiență renală acută. Aceste evenimente au fost în general atribuite complicațiilor infecției sau deshidratării legate de greață, vărsături sau diaree. Au fost de asemenea raportate cazuri rare de disfuncție renală din cauza sindromului de liză tumorală.

Radioterapie

Pacienții care au primit anterior iradiere pelvină/abdominală se află la risc crescut de mielosupresie, ca urmare a administrării de irinotecan. Medicii trebuie să exercite precauție la tratamentul pacienților cu iradiere extinsă anterioară (de exemplu > 25% din măduva osoasă iradiată și în decurs de 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului cu irinotecan). Ar putea fi aplicabilă ajustarea dozei pentru această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Tulburări cardiace

Evenimentele ischemice miocardice au fost observate ca urmare a terapiei cu irinotecan, predominant la pacienții cu boală cardiacă subiacentă, alți factori de risc cunoscuți pentru boală cardiacă sau chimioterapie citotoxică anterioară (vezi pct. 4.8).

În consecință, pacienții cu factori de risc cunoscuți trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsuri pentru a încerca reducerea la minimum a tuturor factorilor de risc modificabili (de exemplu fumat, hipertensiune arterială, hiperlipidemie).

Tulburări vasculare

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

Pacienți cu activitate UGT1A1 redusă

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

Deși nu a fost stabilită o reducere precisă a dozei inițiale, trebuie luată în considerare o doză inițială redusă de irinotecan pentru pacienții care sunt metabolizatori lenți ai UGT1A1, în special pacienții cărora li se administrează doze $>180 \text{ mg/m}^2$ sau pacienții debilitați. Trebuie luate în considerare ghidurile clinice aplicabile pentru recomandările privind dozele la această populație de pacienți. Dozele ulterioare pot fi crescute în funcție de toleranța individuală a pacientului la tratament.

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

Altele

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

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

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

Din cauza potențialului de genotoxicitate, recomandați pacientelor aflate la vârstă fertilă să utilizeze metode de contracepție extrem de eficace în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze de irinotecan.

Din cauza potențialului de genotoxicitate, recomandați pacienților cu partenere aflate la vârstă fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de irinotecan (vezi pct. 4.6).

Alăptarea

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

Sorbitol

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

Medicamentele (care conțin fructoză) administrate intravenos pot avea efecte cu potențial letal la persoane cu IEF și nu trebuie administrate la această populație decât dacă există o necesitate clinică foarte mare și nu sunt disponibile tratamente alternative.

Trebuie obținut un istoric detaliat cu privire la simptomele HFI ale fiecărui pacient, înainte de administrarea acestui medicament.

Sodiu

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)

- Sunătoare:
scăderea metabolitului activ al irinotecanului, SN-38, a concentrațiilor plasmatice. În cadrul unui studiu farmacocinetic de mici dimensiuni (n=5), în care irinotecan 350 mg/m² a fost administrat împreună cu sunătoarea (*Hypericum perforatum*) 900 mg, a fost observată o scădere de 42% a concentrației plasmatice a metabolitului activ al irinotecanului, SN-38. Ca rezultat, sunătoarea nu trebuie administrată împreună cu irinotecan.
- Vaccinuri cu virus viu atenuat (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 întreruperea chimioterapiei. Vaccinurile omorâte sau inactivate pot fi administrate; totuși, răspunsul la astfel de vaccinuri poate fi diminuat.

Utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4)

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

- Medicamente puternic inductoare ale CYP3A4 și/sau UGT1A1: (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină sau apalutamidă):
risc de expunere redusă la irinotecan, SN-38 și SN-38 glucuronidă și efecte farmacodinamice reduse. Mai multe studii au demonstrat că administrarea concomitentă de medicamente anticonvulsivante inductoare ale CYP3A4 are ca rezultat o expunere redusă la irinotecan, SN-38 și SN-38 glucuronidă și efecte farmacodinamice reduse. Efectele unor astfel de medicamente anticonvulsivante au fost reflectate printr-o scădere a ASC a SN-38 și SN-38G cu 50% sau mai mult. În plus față de inducția enzimelor CYP3A5, glucuronidarea îmbunătățită și excreția biliară îmbunătățită pot juca un rol în reducerea expunerii la irinotecan și la metabolii săi. Suplimentar cu fenitoină: risc de exacerbare a convulsiilor, rezultat din scăderea absorbției digestive a fenitoinii de către medicamentele citotoxice.
- Inhibitori puternici ai CYP3A4: (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori de protează, claritromicină, eritromicină, telitromicină):
un studiu a demonstrat că administrarea concomitentă de ketoconazol a avut ca rezultat o scădere a ASC a APC cu 87% și o creștere a ASC a SN-38 cu 109%, comparativ cu irinotecan administrat în monoterapie.
- Inhibitori ai UGT1A1: (de exemplu atazanavir, ketoconazol, regorafenib):
risc de creștere a expunerii sistemice la SN-38, metabolitului activ al irinotecanului. Medicii trebuie să aibă acest lucru în vedere dacă asocierea este inevitabilă.
- Alți inhibitori ai CYP3A4: (de exemplu crizotinib, idelalisib):
risc de creștere a toxicității irinotecanului, din cauza unei scăderi a metabolizării irinotecanului datorate crizotinibului sau idelalisibului.

Precauții privind utilizarea

- Antagoniști ai vitaminei K:
risc crescut de hemoragie și evenimente trombotice în bolile tumorale. Dacă antagoniștii vitaminei K sunt indicați, se impune o monitorizare frecventă a INR (Raport internațional normalizat).

Utilizare concomitentă de avut în vedere

- Medicamente imunosupresoare (de exemplu ciclosporină, tacrolimus): imunosupresie excesivă cu risc de limfoproliferare.
- Medicamente blocante neuromusculare: interacțiunea dintre irinotecan și medicamentele blocante neuromusculare nu poate fi exclusă. Deoarece irinotecanul are activitate anticolinesterazică, medicamentele cu activitate anticolinesterazică pot prelungi efectele de blocaj neuromuscular ale suxametonului și blocada neuromusculară a medicamentelor nedepolarizante poate fi antagonizată.

Alte asociații

- 5-fluorouracil/acid folinic: administrarea concomitentă de 5-fluorouracil/acid folinic în schemă de asociere nu modifică farmacocinetica irinotecanului.
- Bevacizumab: rezultate din cadrul unui studiu pentru interacțiuni medicament-medicament au demonstrat că nu există niciun efect semnificativ al bevacizumabului asupra farmacocineticii irinotecanului și asupra metabolitului său activ, SN-38. Totuși, acesta nu exclude nicio creștere a toxicităților din cauza proprietăților lor farmacologice.
- Cetuximab: nu există dovezi că profilul de siguranță al irinotecanului este influențat de cetuximab sau vice-versa.
- 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

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

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

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

Sarcina

Datele date provenite din utilizarea irinotecan la femeile gravide sunt inexistente. S-a demonstrat că irinotecanul este embriotoxic și teratogen la animale. Prin urmare, pe baza rezultatelor din studiile efectuate la animal și mecanismul de acțiune al irinotecanului, irinotecanul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este necesar în mod cert.

Alăptarea

La șobolanii care alăptează, 14C-irinotecan a fost detectat în lapte. Nu se cunoaște dacă irinotecanul se excretă în laptele uman. În consecință, din cauza posibilelor reacții adverse la copiii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul terapiei cu irinotecan (vezi pct. 4.3 și 4.4.).

Fertilitatea

Nu există disponibile date privind efectul irinotecanului asupra fertilității la om. La animal, s-au documentat reacții adverse ale irinotecanului asupra fertilității puilor (vezi pct. 5.3). **Înainte de inițierea administrării irinotecan, luați în considerare efectuarea de recomandări pentru pacienți cu privire la conservarea gameților.**

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

Irinotecanul are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilitatea de apariție a amețelii sau a tulburărilor de vedere, care pot avea loc în decurs de 24 ore după administrarea irinotecanului și trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje, dacă apar aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Datele referitoare la reacțiile adverse au fost colectate în mare măsură din studii privind cancerul colorectal metastatic; frecvențele sunt prezentate mai jos. Reacțiile adverse pentru alte indicații se așteaptă să fie similare cu cele pentru cancerul colorectal.

Cele mai frecvente ($\geq 1/10$) reacții adverse limitante ale dozelor de irinotecan sunt diareea tardivă (apare la mai mult de 24 ore după administrare) și tulburările hematologice, inclusiv neutropenia, anemia și trombocitopenia.

Neutropenia este un efect toxic limitant al dozei. Neutropenia a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; ziua mediană până la pragul minim a fost de 8 zile, indiferent că utilizarea a fost în monoterapie sau în terapie asociată.

A fost observat foarte frecvent, sindromul colinergic acut tranzitor sever.

Principalele simptome au fost definite ca diareea precoce și diferite alte simptome, cum sunt durerea abdominală, hipersudorație, mioză și creșterea secreției salivare, care apar în cursul primelor 24 ore după perfuzia de irinotecan. Aceste simptome dispar după administrarea de atropină (vezi pct. 4.4).

Monoterapie

Următoarele reacții adverse, considerate ca fiind posibil sau probabil legate de administrarea de irinotecan, au fost raportate de la 765 de pacienți, la doza recomandată de 350 mg/m² în monoterapie. În cadrul fiecărui grup 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 ($< 1/10000$).

Reacțiile adverse raportate la irinotecan în monoterapie (schemă terapeutică de 350 mg/m ² la fiecare 3 săptămâni)		
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Termen preferat
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente	Neutropenie
	Foarte frecvente	Anemie
	Frecvente	Trombocitopenie
	Frecvente	Neutropenie febrilă
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Sindrom colinergic
Tulburări gastro-intestinale	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 a mucoaselor
	Foarte frecvente	Pirexie
	Foarte frecvente	Astenie
Investigații diagnostice	Frecvente	Creatinină sanguină crescută
	Frecvente	Transaminaze (ALT și AST) crescute
	Frecvente	Bilirubină sanguină crescută
	Frecvente	Fosfatază alcalină sanguină crescută

Descrierea reacțiilor adverse selectate (monoterapie)

- diareea severă a fost observată la 20% dintre pacienții care respectă recomandările pentru gestionarea diareei. Dintre ciclurile evaluabile, 14% au prezentat diaree severă. Timpul median de apariția a primului scaun lichid a fost în ziua 5 după perfuzia de 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 evaluabile, 18% au prezentat număr de neutrofile sub 1000 celule/mm³ inclusiv 7,6% cu un număr de neutrofile < 500 celule/mm³. Recuperarea completă a fost atinsă de obicei până în ziua 22
- neutropenia febrilă a fost raportată la 6,2% dintre pacienți și în cadrul a 1,7% dintre cicluri
- infecțiile au avut loc la aproximativ 10,3% dintre pacienți (2,5% dintre cicluri) și au fost asociate cu neutropenia severă la aproximativ 5,3% dintre pacienți (1,1% dintre cicluri) și au avut ca rezultat decesul în 2 cazuri.
- anemia a fost raportată la aproximativ 58,7% dintre pacienți (8% cu nivel al hemoglobinei < 8 g/dl și 0,9% cu nivel al hemoglobinei < 6,5 g/dl)
- trombocitopenia (< 100000 celule/mm³) a fost observată la 7,4% dintre pacienți și 1,8% dintre cicluri, cu 0,9% cu număr de trombocite ≤ 50000 celule/mm³ și 0,2% dintre cicluri. Aproape toți pacienții au prezentat o recuperare până în ziua 22
- sindrom colinergic acut: Sindromul colinergic acut sever tranzitor a fost observat la 9% dintre pacienții tratați în monoterapie
- astenia a fost severă la mai puțin de 10% dintre pacienții tratați în monoterapie. Relația cauzală cu irinotecanul nu a fost stabilită în mod clar.
- pirexia în absența infecției și fără neutropenie severă concomitentă a avut loc la 12% dintre pacienții tratați în monoterapie.
- Teste de laborator: Creșterile tranzitorii și ușoare până la moderate ale concentrațiilor serice ale transaminazelor, fosfatazei alcaline sau bilirubinei au fost observate la 9,2%, 8,1% și respectiv 1,8% dintre pacienți, în absența metastazei hepatice progresive. Creșterile tranzitorii și ușoare până la moderate ale concentrațiilor serice ale creatininei au fost observate la 7,3% dintre pacienți.

Terapie asociată

Reacțiile adverse detaliate în această secțiune se referă la irinotecan.

Nu există dovezi că profilul de siguranță al irinotecanului este influențat de cetuximab sau *vice versa*. În asociere cu cetuximab, reacțiile adverse raportate suplimentar au fost cele preconizate la cetuximab (cum este dermatita acneiformă 88%). Pentru informații privind reacțiile adverse ale irinotecanului în asociere cu cetuximab, consultați și rezumatul caracteristicilor produsului pentru acesta.

Reacțiile adverse la medicament, raportate la pacienții tratați cu capecitabină în asociere cu irinotecan, în plus față de cele observate cu capecitabină monoterapie sau raportate într-o grupă superioară de frecvență comparativ cu capecitabină monoterapie includ: *Reacții adverse la medicament foarte frecvente, de toate gradele*: tromboză/embolie; *Reacții adverse la medicament frecvente, de toate gradele*: reacție de hipersensibilitate, ischemie/infarct miocardic; *Reacții adverse la medicament frecvente, de gradul 3 și gradul 4*: neutropenie febrilă. Pentru informații complete privind reacțiile adverse ale capecitabinei, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.

Reacțiile adverse de gradul 3 și gradul 4 raportate la pacienții tratați cu capecitabină în asociere cu irinotecan și bevacizumab, în plus față de cele observate cu capecitabină monoterapie sau raportate într-o grupă superioară de frecvență comparativ cu capecitabină monoterapie includ: *Reacții adverse la medicament frecvente, de gradul 3 și gradul 4*: neutropenie, tromboză/embolie, hipertensiune arterială și ischemie/infarct miocardic. Pentru informații complete privind reacțiile adverse ale capecitabinei și bevacizumabului, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină și bevacizumab.

Hipertensiunea arterială de gradul 3 a fost principalul risc semnificativ implicat în adăugarea bevacizumabului la irinotecan/5-FU/FA administrat în bolus. În plus, a existat o creștere ușoară a reacțiilor adverse de gradul 3/4 privind diareea și leucopenia în cadrul acestei scheme, comparativ cu pacienții care au primit monoterapie cu irinotecan/5-FU/FA administrat în bolus. Pentru alte informații privind reacțiile adverse în asociere cu bevacizumab, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru bevacizumab.

Irinotecanul a fost studiat în asociere cu 5-FU și FA pentru cancerul colorectal metastatic.

Datele de siguranță privind reacțiile adverse, provenite din studii clinice, demonstrează reacții adverse de gradul NCI 3 sau 4, observate foarte frecvent, posibil sau probabil asociate, la nivelul tulburărilor sângelui și sistemului limfatic, tulburărilor gastro-intestinale și tulburărilor pielii și țesutului subcutanat, clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

Următoarele reacții adverse, considerate ca fiind posibil sau probabil legate de administrarea de irinotecan, au fost raportate de la 145 pacienți tratați cu irinotecan în terapie asociată cu 5FU/FA, cu schemă terapeutică la fiecare 2 săptămâni, la doza recomandată de 180 mg/m².

Reacțiile adverse raportate la irinotecan în terapie asociată (schemă terapeutică de 180 mg/m² la fiecare 2 săptămâni)		
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Termen preferat
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	Apetit alimentar scăzut
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Sindrom colinergic
Tulburări gastro-intestinale	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 a mucoaselor
	Foarte frecvente	Astenie
	Frecvente	Pirexie
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Transaminaze (ALT și AST) crescute
	Foarte frecvente	Bilirubină sanguină crescută
	Foarte frecvente	Fosfatază alcalină sanguină crescută

Descrierea reacțiilor adverse selectate (terapie asociată)

- diareea severă a fost observată la 13,1% dintre pacienții care respectă recomandările pentru gestionarea diareei. Dintre ciclurile evaluabile, 3,9% au prezentat o diaree severă
- a fost observată o incidență mai scăzută a greții și vărsăturilor (2,1% și respectiv 2,8% dintre pacienți)
- constipația legată de 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 evaluabile, 67,3% au prezentat număr de neutrofile sub 1000 celule/mm³ inclusiv 2,7% cu un număr de neutrofile < 500 celule/mm³. Recuperarea completă a fost atinsă de obicei în decurs de 7-8 zile
- neutropenia febrilă a fost raportată la 3,4% dintre pacienți și în 0,9% dintre cicluri
- infecțiile au avut loc la aproximativ 2% dintre pacienți (0,5% dintre cicluri) și au fost asociate cu neutropenia severă la aproximativ 2,1% dintre pacienți (0,5% dintre cicluri) și au avut ca rezultat decesul în 1 caz
- anemia a fost raportată la 97,2% dintre pacienți (2,1% cu nivel al hemoglobinei < 8 g/dl)
- trombocitopenia (< 100000 celule/mm³) a fost observată la 32,6% dintre pacienți și 21,8% dintre cicluri. Nu a fost observată trombocitopenie severă (< 50000 celule/mm³)
- sindrom colinergic acut
Sindromul colinergic acut sever tranzitor a fost observat la 1,4% dintre pacienții tratați în terapie asociată
- astenia a fost severă la mai puțin de 6,2% dintre pacienții tratați în terapie asociată. Relația cauzală cu irinotecanul nu a fost stabilită în mod clar
- pirexia în absența infecției și fără neutropenie severă concomitentă a avut loc la 6,2% dintre pacienții tratați în terapie asociată
- Teste de laborator
Creșterile tranzitorii (gradele 1 și 2) ale concentrațiilor STGP, STGO, fosfatazei alcaline sau bilirubinei au fost observate la 15%, 11%, 11% și respectiv 10% dintre pacienți, în absența metastazei hepatice progresive. Creșterile tranzitorii de gradul 3 au fost observate la 0%, 0%, 0% și respectiv 1% dintre pacienți. Nu au fost observate creșteri de gradul 4
- au fost raportate foarte rar creșteri ale amilazei și/sau lipazei
- au fost raportate cazuri rare de hipopotasemie și hiponatremie, în principal legate de diaree și vărsături.

Alte reacții adverse raportate în studii clinice pentru irinotecan, cu schema de administrare săptămânală

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

Supravegherea după punerea pe piață

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

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat
Infecții și infestări	- Colită pseudomembranoasă, dintre care una a fost documentată bacteriologic (<i>Clostridium difficile</i>) - Sepsis - Infecții fungice* - Infecții virale†
Tulburări hematologice și limfatice	- Trombocitopenie cu anticorpi antitrombocitari

Tulburări ale sistemului imunitar	- Hipersensibilitate - Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	- Deshidratare (din cauza diareei și vărsăturilor) - Hipovolemie
Tulburări ale sistemului nervos	- Tulburări de vorbire, în general de natură tranzitorie, în unele cazuri, evenimentul a fost atribuit sindromului colinergic observat în timpul sau la scurt timp după perfuzia cu irinotecan - Parestezie - Contracții musculare involuntare
Tulburări cardiace	- Hipertensiune arterială (în timpul sau după perfuzie) - Insuficiență cardiocirculatorie[‡]
Tulburări vasculare	- Hipotensiune arterială[‡]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	- Boala pulmonară interstițială, prezentată sub formă de infiltrate pulmonare, este mai puțin frecventă în timpul terapiei cu irinotecan; au fost raportate reacții precoce, cum este dispneea (vezi pct. 4.4). - Dispnee (vezi pct. 4.4) - Sughit
Tulburări gastro-intestinale	- Obstrucție intestinală - Ileus: au fost raportate, de asemenea, cazuri de ileus fără colită anterioară - Megacolon - Hemoragie gastro-intestinală - Colită; în unele cazuri, colita a fost complicată cu ulceratie, sângerare, ileus sau infecție. - Tiflită - Colită ischemică - Colită ulcerativă - Creștere simptomatică sau asimptomatică a enzimelor pancreatice - Perforație intestinală
Tulburări hepatobiliare	- Hepatită steatozică - Steatoză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	- Reacții cutanate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	- Crampe
Tulburări renale și ale căilor urinare	- Insuficiență renală și insuficiență renală acută în special la pacienții care sunt infectați și/sau care prezintă depleție lichidiană din cauza toxicităților gastro-intestinale severe.[‡] - Insuficiență renală[‡]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	- Reacții la nivelul locului de perfuzare
Investigații diagnostice	- Amilază crescută - Lipază crescută - Hipokaliemie

	- Hiponatremie legată în principal de diaree și vărsături - Creșterea transaminazelor (adică AST și ALT), în absența metastazelor hepatice progresive, a fost raportată foarte rar.
* de exemplu pneumonie cu <i>Pneumocystis jirovecii</i>, aspergiloză bronhopulmonară, candidoză sistemică. † de exemplu Herpes zoster, gripă, reactivarea hepatitei B, colită cu citomegalovirus. ‡ Au fost observate cazuri mai puțin frecvente de insuficiență renală, hipotensiune arterială sau insuficiență cardiocirculatorie la pacienții care au manifestat episoade de deshidratare asociată cu diaree și/sau vărsături sau sepsis.	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Au fost raportate supradozaje la doze de până la aproximativ de două ori doza terapeutică recomandată, care pot fi letale. Cele mai semnificative reacții adverse raportate au fost neutropenia severă și diareea severă.

Abordare terapeutică

Nu există un antidot cunoscut pentru irinotecan. Măsurile de terapie intensivă trebuie instituite pentru prevenirea deshidratării datorate diareei și pentru a trata complicațiile infecțioase.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitor citostatic al topoizomerazei I, codul ATC: L01CE02

Mecanism de acțiune

Date experimentale:

Irinotecanul este un derivat semisintetic al camptotecinei. Este un medicament antineoplazic care acționează ca un inhibitor specific al topoizomerazei I ADN. Este metabolizat prin carboxilesterază în majoritatea țesuturilor la SN-38, care s-a demonstrat că este mai activă decât irinotecanul în topoizomerază I purificată și mai citotoxic decât irinotecanul asupra anumitor linii celulare murine și umane. Inhibarea topoizomerazei I ADN de către irinotecan sau SN-38 induce leziuni ADN uni-catenar, care blochează bifurcația de replicare a ADN și este responsabilă de citotoxicitate. Activitatea citotoxică a fost descoperită ca fiind dependentă de timp și a fost specifică fazei S.

In vitro, s-a descoperit că irinotecanul și SN-38 nu sunt recunoscute semnificativ de multirezistența la medicamente mediată de glicoproteina P și exprimă activități citotoxice împotriva liniilor celulare rezistente la doxorubicină și vinblastină.

Mai mult, irinotecanul are un spectru de activitate antitumorală *in vivo* împotriva modelelor tumorale murine (adenocarcinom pancreatic ductal P03, adenocarcinom mamar MA16/C, adenocarcinoame

colonice C38 și C51) și împotriva xenogrefelor umane (adenocarcinom colonic Co-4, adenocarcinom mamar Mx-1, adenocarcinoame gastrice ST-15 și SC-16). Irinotecanul este de asemenea activ împotriva tumorilor care exprimă multirezistență la medicamente mediată prin glicoproteina P (leucemii P388 rezistente la vincristină și doxorubicină).

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

Date clinice

În terapie asociată pentru tratamentul de primă linie al carcinomului colorectal metastatic

În terapie asociată cu acid folinic și 5-fluorouracil

Un studiu de fază III a fost desfășurat pe 385 pacienți cu cancer colorectal metastatic fără tratament anterior, tratați fie folosind schema terapeutică o dată la fiecare 2 săptămâni (vezi pct. 4.2) sau prin scheme terapeutice săptămânale. În cadrul schemei terapeutice la fiecare 2 săptămâni, în ziua 1, administrarea de irinotecan la 180 mg/m² o dată la fiecare 2 săptămâni este urmată de o perfuzie cu acid folinic (200 mg/m² de-a lungul unei perfuzii cu durată de 2 ore) și 5-fluorouracil (400 mg/m² sub formă de bolus intravenos, urmat de 600 mg/m² de-a lungul unei perfuzii cu durată de 22 ore). În ziua 2, acidul folinic și 5-fluorouracilul sunt administrate în aceleași doze și scheme terapeutice. În cadrul schemei terapeutice săptămânale, în ziua 1, administrarea de irinotecan la 80 mg/m² este urmată de o perfuzie cu acid folinic (500 mg/m² de-a lungul unei perfuzii cu durată de 2 ore) și 5-fluorouracil (2300 mg/m² de-a lungul unei perfuzii cu durată de 24 ore) timp de 6 săptămâni.

În studiul privind terapia asociată cu două scheme descris mai sus, eficacitatea irinotecanului a fost evaluată la 198 pacienți tratați:

	Scheme asociate (n=198)		Schema terapeutică săptămânală (n=50)		Schema terapeutică la fiecare 2 săptămâni (n=148)	
	irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	irinotecan +5FU/FA	5FU/FA
Rata de răspuns (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5*	21,6*
Valoare p	p < 0,001		p= 0,045		p= 0,005	
Valoarea mediană a timpului până la progresie (luni)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Valoare p	p < 0,001		NS		p=0,001	
Durata mediană a răspunsului (luni)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Valoare p	NS		p=0,043		NS	
Durata mediană a răspunsului și a stabilizării (luni)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valoare p	p < 0,001		NS		p=0,003	
Valoarea mediană a timpului până la eșecul terapeutic (luni)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valoare p	p=0,0014		NS		p < 0,001	
Valoarea mediană a supraviețuirii generale (luni)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valoare p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU : 5-fluorouracil

FA : acid folinic

NS : Nesemnificativ

*: Conform analizei populaționale din cadrul protocolului

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

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

Calitatea vieții a fost evaluată în cadrul acestui studiu de fază III folosind chestionarul EORTC QLQ-C30. Timpul până la deteriorarea definitivă a avut loc, în mod constant, mai târziu, în cadrul grupurilor cu irinotecan. Evoluția stării generale de sănătate / calității vieții a fost ușor mai bună în grupul de asociere cu irinotecan, deși nesemnificativă, demonstrând că eficacitatea irinotecanului în asociere ar putea fi atinsă fără a afecta calitatea vieții.

În terapie asociată cu bevacizumab

Un studiu clinic de fază III, randomizat, în regim dublu-orb, controlat activ, a evaluat bevacizumabul în asociere cu irinotecan/5FU/FA, ca primă linie de tratament pentru carcinomul metastatic al colonului sau rectului (Studiul AVF2107g). Adăugarea de bevacizumab la asocierea de irinotecan/5FU/FA a avut ca rezultat o creștere semnificativă statistic a supraviețuirii generale. Beneficiul clinic, măsurat prin supraviețuirea generală, a fost observat la toate subgrupurile specificate de pacienți, inclusiv la cele definite de vârstă, sex, status de performanță, locația tumorii primare, numărul de organe implicate și durata bolii metastatice. Consultați și rezumatul caracteristicilor produsului pentru bevacizumab. Rezultatele privind eficacitatea din studiul AVF2107g sunt rezumate în tabelul de mai jos.

<u>AVF2107g</u>		
	<u>Brațul 1</u>	<u>Brațul 2</u>
	<u>irinotecan/5FU/FA + Placebo</u>	<u>irinotecan/5FU/FA + bevacizumab^a</u>
Număr de pacienți	411	402
Supraviețuire generală		
Timp median (luni)	15,6	20,3
Interval de încredere 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Risc relativ ^b		0,660
Valoarea p		0,00004
Supraviețuirea fără progresie		
Timp median (luni)	6,2	10,6
Risc relativ		0,54
Valoarea p		$< 0,0001$
Rata de răspuns generală		
Rată (%)	34,8	44,8
ÎI 95%	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valoarea p		0,0036

Durata răspunsului		
Timp median (luni)	7,1	10,4
Percentila 25-75 (luni)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni.

^bRelativ la brațul de control.

În terapie asociată cu cetuximab

EMR 62 202-013: Acest studiu randomizat la pacienții cu cancer colorectal metastatic, care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică, a comparat asocierea de cetuximab și irinotecan plus 5-fluorouracil/acid folinic (5-FU/FA) perfuzabil (599 pacienți), cu aceeași chimioterapie în monoterapie (599 pacienți). Proporția de pacienți cu tumori cu KRAS de tip sălbatic din grupul de pacienți evaluabil pentru statusul KRAS, a fost de 64%.

Datele privind eficacitatea generate din acest studiu, sunt rezumate în tabelul de mai jos:

	Populația generală		Populație cu tip sălbatic KRAS	
Variabil/statistic	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (Î 95%)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
Valoarea p	0,0038		0,0025	
PFS				
Rată de risc (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 5-FU/FA perfuzabil, ORR = rată de răspuns obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau răspuns parțial), PFS = timpul de supraviețuire în absența progresiei

În terapie asociată cu capecitabină

Datele din studiul clinic (CAIRO) de fază III, randomizat, controlat, susțin utilizarea capecitabinei, cu o doză inițială de 1000 mg/m² timp de 2 săptămâni la intervale de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer colorectal metastatic. Au fost randomizați opt sute douăzeci (820) pacienți pentru a li se administra, fie tratament secvențial (n = 410), fie tratament asociat (n = 410). Tratamentul secvențial a constat în tratament de primă linie cu capecitabină (1.250 mg/m² de două ori pe zi, timp de 14 zile), tratament de linia a doua cu irinotecan (350 mg/m² în ziua 1), tratament de linia a treia cu asocierea capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi timp de 14 zile) cu oxaliplatină (130 mg/m² în ziua 1). Tratamentul asociat constă în tratament 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 tratament de linia a doua cu 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, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie pentru populația tip intenție de tratament, pentru capecitabină în monoterapie a fost de 5,8 luni (Î 95% 5,1 - 6,2 luni) și pentru XELIRI a fost de 7,8 luni (Î 95% 7,0 - 8,3 luni; p = 0,0002).

Datele provenite dintr-o analiză interimară a unui studiu de fază II controlat, randomizat, multicentric (AIO KRK 0604) susțin utilizarea capecitabinei cu o doză inițială de 800 mg/m² timp de 2 săptămâni, administrată la intervale de 3 săptămâni, în asociere cu irinotecan și bevacizumab, pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu cancer colorectal metastatic. O sută cincisprezece (115) pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru a li se administra tratament cu capecitabină în asociere cu irinotecan

(XELIRI) și bevacizumab: capecitabină (800 mg/m² de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză), irinotecan (200 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 30 minute, în ziua 1, la intervale de 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg sub formă de perfuzie cu durată de 30 până la 90 minute, în ziua 1 la intervale de 3 săptămâni); un număr total de 118 pacienți au fost repartizați prin randomizare pentru a li se administra tratament cu capecitabină în asociere cu oxaliplatină plus bevacizumab: capecitabină (1000 mg/m² de două ori pe zi, timp de două săptămâni, urmate de o perioadă de 7 zile de pauză), oxaliplatină (130 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 2 ore, în ziua 1, la intervale de 3 săptămâni) și bevacizumab (7,5 mg/kg sub formă de perfuzie cu durată de 30 până la 90 minute, în ziua 1 la intervale de 3 săptămâni). Supraviețuirea fără progresie la 6 luni, în cadrul populației tip intenție de tratament a fost de 80% (XELIRI plus bevacizumab), comparativ cu 74% (XELOX plus bevacizumab). Rata generală de răspuns (răspuns complet plus răspuns parțial) a fost de 45% (XELOX plus bevacizumab), comparativ cu 47% (XELIRI plus bevacizumab).

În monoterapie pentru tratamentul de linia a doua în carcinomul colorectal metastatic

Au fost efectuate studii de fază II/III folosind schema terapeutică de administrare la fiecare 3 săptămâni, la mai mult de 980 pacienți cu cancer colorectal metastatic care au prezentat eșec terapeutic în cadrul unei scheme anterioare cu 5-FU. Eficacitatea irinotecanului a fost evaluată la 765 pacienți cu progresie documentată în cadrul tratamentului cu 5-FU, la intrarea în studiu.

	Faza III					
	irinotecan versus îngrijiri de susținere			irinotecan versus 5FU		
	irinotecan n=183	îngrijiri de susținere n=90	valori p	irinotecan n=127	5FU n=129	valori p
Supraviețuire fără progresie la 6 luni (%)	N/A	N/A		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
Supraviețuirea mediană (luni)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Nu este cazul

*: Diferență semnificativă statistic

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

În plus, studiile non-comparative de fază II au fost efectuate la 304 pacienți tratați utilizând schema terapeutică săptămânală, la o doză de 125 mg/m² administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 90 minute, timp de 4 săptămâni consecutive, urmată de o pauză de 2 săptămâni. În cadrul acestor studii, valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 17 săptămâni, iar supraviețuirea mediană a fost de 10 luni. Un profil de siguranță similar a fost observat în cadrul schemei terapeutice cu administrare săptămânală la 193 pacienți, la o doză inițială de 125 mg/m² comparativ cu fiecare schemă terapeutică cu administrare la 3 săptămâni. Durata mediană de timp până la apariția primului scaun lichid a fost în ziua 11.

Asocierea cu cetuximab după eșecul terapiei citotoxice care include irinotecan.

Eficacitatea asocierii de cetuximab și irinotecan a fost investigată în două studii clinice. Un total de 356 pacienți cu cancer colorectal metastatic cu expresia EGFR, care au prezentat recent eșec la terapia citotoxică care include irinotecan și care au prezentat un status de performanță Karnofsky minim de 60, însă majoritatea dintre care au prezentat un status de performanță Karnofsky ≥ 80 au primit tratament asociat.

EMR 62 202-007: Acest studiu randomizat a comparat asocierea de cetuximab și irinotecan (218 pacienți) cu cetuximab administrat în monoterapie (111 pacienți).

IMCL CP02-9923: Studiul în regim deschis, cu un singur braț, a investigat terapia asociată la 138 pacienți.

Datele privind eficacitatea generate din acest studiu, sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Studiul	N	ORR		DCR		PFS (luni)		SG (luni)	
		n (%)	ÎÎ 95%	n (%)	ÎÎ 95%	Mediană	ÎÎ 95%	Mediană	ÎÎ 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
IMCLCP02 -9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
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

ÎÎ = interval de încredere, DCR = rata de control al bolii (pacienți cu răspuns complet, răspuns parțial sau boală stabilă timp de cel puțin 6 săptămâni), ORR = rată de răspuns obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau răspuns parțial), OS = timp general de supraviețuire, PFS = supraviețuirea fără progresia bolii

Eficacitatea asocierii de cetuximab cu irinotecan a fost superioară monoterapiei cu cetuximab, în ceea ce privește rata de răspuns obiectiv (ORR), rata de control al bolii (DCR) și supraviețuirea fără progresia bolii (PFS). În studiul randomizat, nu au fost demonstrate efecte asupra supraviețuirii generale (risc relativ 0,91, p=0,48).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La finalul perfuziei, cu doza recomandată de 350 mg/m², media concentrațiilor plasmatice maxime ale irinotecanului și ale SN-38 au fost de 7,7 µg/ml și respectiv 56 ng/ml, iar valoarea medie a ariei de sub curbă (ASC) a fost de 34 µg.oră/ml și respectiv 451 ng.oră/ml. Pentru SN-38, este observată în general o variabilitate inter-individuală mare în ceea ce privește parametri farmacocinetici.

Distributie

Studiul de fază I la 60 pacienți, cu o schemă terapeutică de administrare a unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, de 100 până la 750 mg/m² la fiecare trei săptămâni, volumul de distribuție la stare de echilibru (V_{ss}): 157 l/m².

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

Metabolizare

Studiile privind echilibrul de masă și metabolismul, cu medicamentul etichetat ¹⁴C, au demonstrat că mai mult de 50% din doza de irinotecan administrată intravenos este excretată sub formă de medicament nemodificat, cu 33% în fecale, în principal prin intermediul bilei, și 22% în urină.

Două căi metabolice sunt responsabile, fiecare, pentru cel puțin 12% din doză:

- Hidroliza prin carboxilesterază în metabolitul activ SN-38, SN-38 fiind în principal eliminat prin glucuronidare și mai departe prin excreție biliară și renală (mai puțin de 0,5% din doza de irinotecan). Glucuronitul SN-38 este probabil hidrolizat ulterior la nivelul intestinului.

- Oxidările dependente de enzimele 3A ale citocromului P450, având ca rezultat deschiderea inelului piperidinic extern, cu formarea de APC (derivat de acid aminopentanoic) și NPC (derivat de amină primară) (vezi pct. 4.5).

Irinotecanul nemodificat este entitatea majoră la nivel plasmatic, urmat de APC, glucuronida SN-38 și SN-38. Doar SN-38 are activitate citotoxică semnificativă.

Eliminare

Într-un studiu de fază I la 60 pacienți, cu o schemă terapeutică de administrare a unei perfuzii de 100 până la 750 mg/m² la fiecare trei săptămâni, irinotecanul a demonstrat un profil de eliminare bifazic sau trifazic. Eliminarea plasmatică medie a fost de 15 l/oră/m². Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al primei faze din cadrul modelului trifazic a fost de 12 minute, al celei de-a doua faze 2,5 ore, iar timpul de înjumătățire al fazei terminale a fost de 14,2 ore. SN-38 a demonstrat un profil de eliminare bifazic, cu un timp de înjumătățire mediu terminal de 13,8 ore.

Clearance-ul irinotecanului este scăzut cu aproximativ 40% la pacienții cu bilirubinemie cuprinsă între de 1,5 ori și 3 ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale. La acești pacienți, o doză de 200 mg/m² de irinotecan duce la expunere plasmatică la medicament comparabilă cu cea observată la 350 mg/m² la pacienții cu cancer, cu parametri hepatici normali.

Linearitate/non-liniaritate

O analiză farmacocinetică populațională a irinotecanului a fost efectuată la 148 pacienți cu cancer colorectal metastatic, tratați cu diferite scheme terapeutice și în diferite doze, în studii de fază II. Parametri farmacocinetici estimați folosind un model tricompartmental au fost similari cu cei observați în cadrul studiilor de fază I. Toate studiile au indicat că expunerea la irinotecan (CPT-11) și SN-38 crește proporțional cu doza de CPT-11 administrată; farmacocinetica acestora este independentă de numărul de cicluri anterioare și de schema terapeutică de administrare.

Relație(ii) farmacocinetică(e) / farmacodinamică(e)

Intensitatea toxicităților majore întâlnite la irinotecan (de exemplu leuconutropenie și diaree) este legată de expunerea (ASC) la medicamentul parental și la metabolitul SN-38. Au fost observate corelări semnificative între intensitatea toxicității hematologice (scăderea numărului de celule sanguine albe și neutrofile la pragul minim) sau a diareei și valorile ASC ale irinotecanului și ale metabolitului SN-38 în monoterapie.

Pacienți cu activitate UGT1A1 redusă:

Uridin difosfat-glucuronozil transferaza 1A1 (UGT1A1) este implicată în dezactivarea metabolică a SN-38, metabolitul activ al irinotecanului, în glucuronida sa inactivă, SN-38 (SN-38G). Gena UGT1A1 este înalt polimorfică, ceea ce duce la capacități metabolice variabile în rândul indivizilor. O variație specifică a genei UGT1A1 include un polimorfism în regiunea promotorului, cunoscută drept varianta UGT1A1*28. Această variantă și alte deficiențe congenitale ale expresiei UGT1A1 (cum este sindromul Crigler-Najjar și Gilbert) sunt asociate cu o activitate redusă a acestei enzime.

Pacienții care sunt metabolizatori lenți ai UGT1A1 (de exemplu, homozigoți pentru variantele UGT1A1*28 sau *6) prezintă un risc crescut de reacții adverse severe, cum ar fi neutropenie și diaree, după administrarea de irinotecan, ca o consecință a acumulării de SN-38. Conform datelor din mai multe meta-analize, riscul este mai mare pentru pacienții cărora li se administrează doze de irinotecan > 180 mg/m². (vezi pct. 4.4).

Pentru a identifica pacienții cu risc crescut de a prezenta neutropenie și diaree severă, poate fi utilizată genotiparea UGT1A1. UGT1A1*28 homozigot apare cu o frecvență de 8-20% în populația europeană, africană, din Orientul Apropiat și latino. Varianta *6 este aproape absentă în aceste populații. În populația din Asia de Est frecvența *28/*28 este de aproximativ 1-4%, 3-8% pentru *6/*28 și 2-6% pentru *6/*6. În populația din Asia Centrală și de Sud frecvența *28/*28 este de aproximativ 17%, 4% pentru *6/*28 și 0,2% pentru *6/*6.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a demonstrat că irinotecanul și SN-38 sunt mutagene *in vitro*, în cadrul testului de aberații cromozomiale asupra celulelor CHO, precum și în cadrul testului *in vivo* al micronucleilor de șoarece.

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

La șobolanii tratați o dată pe săptămână, timp de 13 săptămâni, cu o doză maximă de 150 mg/m² (care reprezintă mai puțin decât jumătate din doza recomandată la oameni), nu au fost raportate tumori legate de tratament la 91 de săptămâni după finalul tratamentului.

Studiile de toxicitate după doze unice și repetate de irinotecan au fost desfășurate 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 atrofie și necroză focală a mucoasei intestinale. Alopecia a fost de asemenea observată la câine.

Severitatea acestor efecte a fost legată de doză și reversibilă.

Funcția de reproducere

Irinotecanul a fost teratogen la șobolan și iepure în doze mai mici decât doza terapeutică la om. La șobolani, puii născuți de animale tratate ce prezentau anomalii externe, au prezentat o scădere a fertilității. Această modificare nu a fost observată la puii normali din punct de vedere morfologic. La femelele de șobolan gestante, a existat o scădere a greutății placentare, iar la pui, o scădere a viabilității fetale și creșterea anomaliilor comportamentale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glucoză (E620)

Sorbitol (E420)

(S)- Acid lactic (E270)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E524)

Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului) (E507)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament este gata de utilizare și nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După deschidere, punga de perfuzie trebuie utilizată imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la o temperatură sub 25°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml soluție perfuzabilă este furnizat steril, în pungi de perfuzie non-PVC cu multistrat flexibil (NEXCEL™ M312 Film clar 190 microni, folie poliolefină. Structură: de la exterior către interior – CPET/tie/PE/tie/EPC), învelite într-o folie protectoare de aluminiu. Opritorul pungii de perfuzie constă într-un port cu vârf, cu articulație din cauciuc clorbutilic (lipsit de latex) și este utilizat un tub conector poliolefinic.

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml soluție perfuzabilă este ambalat în cutii de carton, fiecare conținând 1, 5 sau 10 pungi de perfuzie cu doză unică de 180 ml, 200 ml, 220 ml sau respectiv 240 ml.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare

- calculați doza și decideți ce dimensiune a pungii de perfuzie cu Irinotecan SUN este necesară
- inspectați ambalajul produsului pentru orice deteriorări. A nu se utiliza dacă există semne de alterare.
- aplicați eticheta specifică pacientului pe învelitoare.

Îndepărtarea pungii de perfuzie din învelitoare și inspecția pungii de perfuzie

- rupeți învelitoarea la creștătură. A nu se utiliza dacă învelitoarea a fost deschisă anterior sau este deteriorată.
- îndepărtați punga de perfuzie din învelitoare
- a se utiliza numai dacă punga de perfuzie și sigiliul sunt intacte. Anterior administrării, verificați pentru scurgeri neașteptate prin strângerea fermă a pungii. Dacă se observă scurgeri, eliminați punga și soluția, deoarece sterilitatea ar putea fi afectată.
- medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru depistarea materiilor sub formă de particule și a decolorărilor înainte de administrare. A nu se administra dacă se observă decolorare și particule.

Administrare

- rupeți sigiliul opritorului aplicând presiune cu mâna pe o parte
- utilizând o tehnică aseptică, atașați setul de administrare sterilă
- consultați instrucțiunile de utilizare care vin împreună cu setul de administrare.

Precauții

- a nu se utiliza în conexiuni seriate
- nu introduceți aditivi în punga de perfuzie
- soluția perfuzabilă este gata de utilizare și nu trebuie amestecată cu alte medicamente
- Irinotecan SUN soluție perfuzabilă este destinat pentru o singură utilizare.

Personalul trebuie să primească materiale de manipulare adecvate, în special halate cu mânecă lungă, măști de protecție, bonete, ochelari de protecție, mănuși de unică folosință sterile, huse de protecție pentru zona de lucru și pungi de colectare pentru deșeuri.

Preparatele citotoxice nu trebuie manipulate de membrele gravide ale personalului.

Dacă medicamentul intră în contact cu ochii, poate avea ca rezultat iritația severă a ochilor. Într-un astfel de caz, ochii trebuie spălați minuțios și imediat. Consultați un medic în cazul în care iritația persistă. Dacă soluția intră în contact cu pielea, clătiți zona afectată minuțios, cu apă. Produsele de excreție și vărsăturile trebuie manipulate cu grijă.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru medicamente citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87 Hoofddorp
2132 JH
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15728/2024/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI / A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Martie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: noiembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2024