

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irinotecan Ebewe 20 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Un flacon a 2 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 40 mg.
Un flacon a 5 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 100 mg.
Un flacon a 7,5 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 150 mg.
Un flacon a 15 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 300 mg.
Un flacon a 25 ml conține clorhidrat de irinotecan trihidrat 500 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: conține, de asemenea: sorbitol (E 420) (45 mg/ml) și sodiu [mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”].

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbuie, fără particule vizibile, pH 3,0-3,8

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

Irinotecan Ebewe în asociere cu cetuximab este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm colorectal cu receptori pentru factorul de creștere epidermic (EGFR) prezent, neoplasm colorectal și cărora nu li s-a administrat anterior tratament pentru boala metastatică sau după eșecul terapiei cu citostatice care a inclus și irinotecan (vezi pct. 5.1).

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Medicamentul este destinat numai tratamentului la adulți. După diluare, soluția perfuzabilă de Irinotecan Ebewe trebuie administrată în perfuzie administrat într-o venă periferică sau centrală.

Doze recomandate

În monoterapie (la pacienți tratați anterior)

Doza recomandată de irinotecan este de 350 mg/m² administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30-90 de minute, la fiecare trei săptămâni (vezi mai jos "Mod de administrare" și pct. 4.4 și 6.6).

Ca terapie asociată (la pacienți netratați anterior)

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

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

Doza recomandată de irinotecan este 180 mg/m², administrată o dată la fiecare 2 săptămâni sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30-90 de minute, urmată de perfuzia cu AF și 5-FU.

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

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

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

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

Ajustarea dozelor

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

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

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

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

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

A se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bevacizumab pentru modificarea dozelor de bevacizumab în cazul administrării în asociere cu irinotecan/5FU/AF.

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

Durata tratamentului:

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

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

- La pacienți cu valori ale bilirubinemiei de până la de 1,5 ori mai mari decât LSVN, doza recomandată de irinotecan este 350 mg/m²,
- La pacienți cu valori ale bilirubinemiei cuprinse între 1,5 până la de 3 ori mai mari decât LSVN, doza recomandată de irinotecan este 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 pct 4.4).

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

Insuficiență renală

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Irinotecan nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

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

Irinotecan nu trebuie administrat *in bolus* intravenos sau perfuzie intravenoasă cu durata mai mică de 30 de minute sau mai mare de 90 de minute.

Durata tratamentului

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

4.3 Contraindicații

- Afecțiuni intestinale inflamatorii cronice și/sau ocluzie intestinală (vezi pct. 4.4).
- Antecedente de hipersensibilitate la clorhidrat de irinotecan trihidrat sau la oricare dintre excipienții Irinotecan Ebewe.
- Alăptarea (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6).
- Valori ale bilirubinemiei > de 3 ori decât limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență severă a măduvei osoase.
- Status de performanță OMS > 2.
- Utilizarea concomitentă de produse pe bază de sunătoare (vezi pct. 4.5).
- Administrarea concomitentă cu vaccinul împotriva febrei galbene (risc de reacție generalizată letală pentru vaccin - vezi pct. 4.5)

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

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

Diaree tardivă

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hematologie

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

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

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

Insuficiență hepatică

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

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

Greață și vărsături

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

Sindrom colinergic acut

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

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

Tulburări respiratorii

Boala pulmonară interstițială, manifestată prin infiltrate pulmonare, apare mai puțin frecvent în timpul tratamentului cu irinotecan. Boala pulmonară interstițială se poate finaliza cu deces. Medicamentele pneumotoxice, radioterapia și factorii de stimulare a coloniilor, constituie factori de risc posibil asociați cu apariția bolii pulmonare interstițiale. Pacienții cu factori de risc trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea simptomelor respiratorii înainte și în timpul tratamentului cu irinotecan.

Extravazare

Deși irinotecan nu este cunoscut ca o substanță 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.

Vârstnici

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

Boală inflamatorie intestinală cronică și/sau obstrucție intestinală

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

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Tulburări cardiace

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

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

Efecte imunosupresoare/Susceptibilitate crescută la infecții/vaccinare

Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii sau vii atenuate pacienților imunodeprimați de către agenții chimioterapeutici, inclusiv irinotecan, poate determina infecții severe sau chiar letale. Vaccinarea cu un vaccinuri cu virusuri vii trebuie evitată în cazul pacienților tratați cu irinotecan. Pot fi administrate vaccinuri cu virusuri moarte sau inactivate; cu toate acestea, răspunsul poate fi diminuat.

Altele

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține sodiu < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

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

Trebuie utilizate metode contraceptive în timpul tratamentului și timp de cel puțin trei luni după întreruperea acestuia (vezi pct.4.6).

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu poate fi exclusă existența unor interacțiuni între irinotecan și blocantele neuromusculare. Deoarece irinotecanul prezintă activitate anticolinesterazică, medicamentele cu activitate anticolinesterazică pot prelungi efectele curarizante ale suxametonului și pot antagoniza blocul neuromuscular determinat de medicamentele nedepolarizante.

Câteva studii au demonstrat faptul că administrarea concomitentă de medicamente anticonvulsivante inductoare ale CYP3A (de exemplu carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină) determină scăderea expunerii la irinotecan, SN-38 și SN-38 glucuroconjugat și reducerea efectelor farmacodinamice. Efectele unor astfel de medicamente anticonvulsivante au fost evidențiate prin scăderea ASC a SN-38 și SN-38G cu 50% sau mai mult. În plus față de inducția izoenzimelor 3A a citocromului P450, creșterea glucuroconjugării și creșterea excreției biliare pot avea un rol în reducerea expunerii la irinotecan și metabolii acestuia.

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

Trebuie acordată atenție pacienților tratați concomitent cu medicamente cunoscute că inhibă (de exemplu ketoconazol) sau induc (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină) metabolizarea medicamentului pe calea izoenzimelor 3A a citocromului P450. Administrarea concomitentă a irinotecanului cu un inhibitor/inductor al acestei căi metabolice poate influența metabolizarea irinotecanului și trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

În cadrul unui studiu farmacocinetic restrâns (n=5), în care a fost administrat irinotecan 350 mg/m² concomitent cu 900 mg sunătoare (*Hypericum perforatum*), s-a observat o reducere de 42% a concentrației plasmatice a metabolitului activ al irinotecanului, SN-38. Sunătoarea (*Hypericum perforatum*) scade concentrația plasmatică de SN-38. În consecință, nu trebuie administrată sunătoare concomitent cu irinotecan (vezi pct. 4.3).

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

Atazanavir sulfat

Administrarea concomitentă de atazanavir sulfat, un inhibitor al CYP3A4 și UGT1A1, poate determina creșterea expunerii sistemice a SN-38, metabolitul activ al irinotecanului. Medicul trebuie să aibă în vedere acest lucru, atunci când aceste medicamente se administrează concomitent.

Interacțiuni comune tuturor citotoxicelor:

Anticoagulante

Utilizarea de anticoagulante este frecventă din cauza riscului crescut de evenimente trombotice în afecțiunile canceroase. Dacă sunt indicați antagoniști de vitamină K, trebuie monitorizat mai frecvent INR-ul (International Normalised Ratio) din cauza indicelui terapeutic scăzut, variabilității intra-individuale a trombogenicității și posibilității interacțiunilor dintre anticoagulantele orale și terapia anti-canceroasă.

Asocieri contraindicate

- Vaccinul pentru febra galbenă: risc de reacție generalizată letală la vaccin.

Asocieri nerecomandate

- Vaccinuri cu virusuri vii atenuate (cu excepția febrei galbene): risc de afectări sistemice, posibil letale (de exemplu infecții). Riscul este crescut la pacienții imunodeprimați de afecțiunea de bază. Se vor folosi vaccinuri cu virusuri inactivate atunci când este posibil (de exemplu poliomielita).
- Fenitoină: risc de exacerbare a convulsiilor ce rezultă din scăderea absorbției digestive a fenitoinii prin intermediul medicamentului citotoxic sau risc de creștere a toxicității datorită metabolizării hepatice crescute a fenitoinii.

Asocieri de luat în considerare

- Ciclosporină, Tacrolimus: imunosupresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu există date privind efectul irinotecanului asupra fertilității la om. La animale, reacțiile adverse ale irinotecanului asupra fertilității puilor au fost documentate (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu sunt disponibile informații privind utilizarea irinotecanului la gravide. Irinotecanul a avut efecte embriotoxice și teratogene la animale (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor din studiile la animale și a mecanismului de acțiune al irinotecanului, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Avantajele tratamentului trebuie evaluate comparativ cu riscurile posibile pentru făt, în fiecare caz în parte.

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă cărora li se administrează irinotecan trebuie sfătuite să evite să rămână gravide și să spună imediat medicului curant dacă se întâmplă acest lucru.

Femeile aflate la vârsta fertilă și pacienții de sex masculin trebuie să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului cu irinotecan și timp de cel puțin trei luni după încetarea acestuia.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă irinotecanul este excretat în laptele uman. La șobolan, irinotecanul marcat ¹⁴C a fost detectat în laptele femelelor care alăptează. În consecință, având în vedere posibilitatea apariției reacțiilor adverse la sugari, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu Irinotecan Ebewe (vezi pct. 4.3).

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

Pacienții trebuie atenționați despre posibilitatea apariției amețelilor sau tulburărilor de vedere în decursul a 24 de ore după administrarea de irinotecan și sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă apar astfel de simptome.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse prezentate la acest punct au fost raportate pentru irinotecan. Nu există dovezi că cetuximab influențează profilul de siguranță al irinotecanului sau invers. În cazul asocierii cu cetuximab, reacțiile adverse raportate în plus au fost reacții adverse anticipate pentru cetuximab (cum sunt erupție cutanată acneiformă, 88% din cazuri). Pentru informații privind reacțiile adverse raportate

în cazul administrării irinotecan în asociere cu cetuximab, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cetuximab.

Pentru informații privind reacțiile adverse raportate în cazul administrării în asociere cu bevacizumab, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului pentru bevacizumab.

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

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

Următoarele reacții adverse considerate a fi posibil sau probabil determinate de administrarea irinotecan au fost raportate la 756 de pacienți la doza recomandată de 350 mg/m² în monoterapie și la 145 de pacienți tratați cu irinotecan în asociere cu 5FU/AF în schema terapeutică cu administrare de doze a 180 mg/m² la fiecare două săptămâni.

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

Efectele toxice care limitează doza și reacțiile adverse grave care necesită asistență medicală imediată sunt diaree precoce și tardivă care poate fi severă și refractară, neutropenie, greață și/sau vărsături și dificultăți la respirație.

Estimarea frecvențelor: 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 $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

INFECȚII ȘI INFESTĂRI

Mai puțin frecvente: Insuficiență renală, hipotensiune arterială sau insuficiență cardiocirculatorie au fost observate la pacienți care au prezentat sepsis.

TULBURĂRI HEMATOLOGICE ȘI LIMFATICE

Neutropenia este un efect toxic care limitează doza. Neutropenia a fost reversibilă și nu a fost cumulativă; ziua medie a incidenței maxime a fost ziua 8 indiferent dacă medicamentul a fost administrat în monoterapie sau ca terapie asociată.

În monoterapie:

Foarte frecvente: Neutropenia a fost observată la 78,7% dintre pacienți și a fost severă (număr de neutrofile < 500 celule/mm³) la 22,6% dintre pacienți. În cadrul ciclurilor evaluate, în 18% numărul de neutrofile a fost sub 1000 celule/mm³ incluzând 7,6% cu număr de neutrofile < 500 celule/mm³. În general, revenirea completă la valori normale s-a realizat în ziua 22.

Anemia a fost raportată la aproximativ 58,7% dintre pacienți (8% cu hemoglobinemie < 80 g/l și 0,9% cu hemoglobinemie < 65 g/l).

Episoade de infecții au apărut la aproximativ 10,3% dintre pacienți (2,5% dintre cicluri)

Frecvente: febră însoțită cu neutropenie severă a fost raportată la 6,2% dintre pacienți și în 1,7% dintre cicluri. Episoade de infecții au fost asociate cu neutropenie severă la aproximativ 5,3% dintre pacienți (1,1% dintre cicluri) și două cazuri s-au finalizat cu deces.

A fost observată trombocitopenie (< 100000 celule/mm³) 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. La aproape toți pacienții parametrii au revenit la valori normale până în ziua 22.

În terapie asociată:

Foarte frecvente: La 82,5% din pacienți s-a raportat neutropenie care a fost severă (număr de neutrofile < 500 celule/mm³) la 9,8% dintre pacienți. Dintre ciclurile evaluate, în 67,3% numărul de neutrofile a fost sub 1000 celule/mm³ incluzând 2,7% cu număr de neutrofile < 500 celule/mm³. Recuperarea totală s-a realizat de obicei în decurs de 7-8 zile.

Anemia a fost raportată la 97,2% dintre pacienți (2,1% cu hemoglobinemie < 80 g/l).

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

Frecvente: Febră cu neutropenie severă s-a raportat la 3,4% dintre pacienți și în 0,9% dintre cicluri.

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

Foarte rare: S-a raportat un caz de trombocitopenie periferică cu anticorpi antiplachetari.

TULBURĂRI ALE SISTEMULUI IMUNITAR

Mai puțin frecvente: Reacții alergice ușoare.

Rare: Reacții anafilactice/anafilactoide.

TULBURĂRI ALE SISTEMULUI NERVOS

Foarte rare: Au fost raportate foarte rar după punerea pe piață tulburări de vorbire tranzitorii, asociate cu perfuzia de irinotecan.

TULBURĂRI CARDIACE

Rare: Hipertensiune arterială în timpul sau după terminarea perfuziei.

TULBURĂRI RESPIRATORII, TORACICE ȘI MEDIASTINALE

Mai puțin frecvente: Boală pulmonară interstițială manifestată prin infiltrate pulmonară. Au fost raportate reacții adverse precoce cum este dispneea (vezi pct. 4.4)

TULBURĂRI GASTRO-INTESTINALE

Diaree tardivă

Diareea (care apare după mai mult de 24 de ore de la administrarea medicamentului) este un efect toxic al irinotecanului care limitează doza.

În monoterapie

Foarte frecvente: Diareea severă a fost raportată la 20% dintre pacienții care au respectat recomandările privind abordarea terapeutică a diareei. În 14% dintre ciclurile evaluate, a fost raportată diaree severă. Timpul mediu de apariție a primului scaun diareic a fost în ziua 5 după perfuzia cu irinotecan.

În terapie asociată

Foarte frecvente: Diareea severă a fost observată la 13,1% dintre pacienții care au respectat recomandările privind abordarea terapeutică a diareei. În 3,9% dintre ciclurile evaluate a fost raportată diaree severă.

Mai puțin frecvente: Au fost raportate cazuri de colită pseudomembranoasă, dintre care într-unul dintre cazuri examenul bacteriologic a fost concludent (*Clostridium difficile*).

Greață și vărsături

În monoterapie:

Foarte frecvente: Greața și vărsăturile au fost severe la aproximativ 10% dintre pacienții tratați cu antiemetice.

În terapie asociată

Frecvente: Greața și vărsăturile au fost raportate cu incidență mai mică (2,1% și respectiv, 2,8% dintre pacienți)

Deshidratare

Frecvente: Episoade de deshidratare asociate cu diaree și/sau vărsături.

Mai puțin frecvente: Cazuri de insuficiență renală, hipotensiune arterială sau insuficiență cardio-circulatorie au fost observate la pacienți la care au apărut episoade de deshidratare asociate cu diaree și/sau vărsături.

Alte tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Constipație în relație cu administrarea irinotecan și/sau loperamidă a fost observată, în următoarele situații:

- monoterapie: la mai puțin de 10% dintre pacienți
- terapie asociată: la 3,4% dintre pacienți.

Mai puțin frecvente: Ocluzie intestinală, ileus sau hemoragii gastro-intestinale

Rare: Colită, incluzând tiflită, colită ischemică și ulceroasă și perforație intestinală.

Administrarea irinotecan a fost asociată cu cazuri de pancreatită simptomatică sau asimptomatică.

Alte reacții ușoare includ anorexie, dureri abdominale și mucozită.

AFECTIUNI CUTANATE ȘI ALE ȚESUTULUI SUBCUTANAT

Foarte frecvente: Alopecie reversibilă

Mai puțin frecvente: Reacții cutanate ușoare.

TULBURĂRI GENERALE ȘI LA NIVELUL LOCULUI DE ADMINISTRARE

Foarte frecvente: Febră în absența infecției și neînsoțită de neutropenie severă concomitentă, a apărut la 12% dintre pacienții tratați cu irinotecan în monoterapie și la 6,2% dintre pacienții tratați cu terapie asociată.

Frecvente: Sindrom colinergic acut: Sindromul colinergic sever tranzitor a fost observat la 9% dintre pacienții tratați cu monoterapie și la 1,4% dintre pacienții tratați cu terapie asociată. Principalele simptome au fost diaree precoce și diferite alte simptome cum sunt dureri abdominale, conjunctivită, rinită, hipotensiune arterială, vasodilatație, transpirație, frisoane, stare de rău general, amețeli, tulburări ale vederii, mioză, lăcrimare și creșterea salivăției, care apar în timpul sau în primele 24 de ore după administrarea perfuziei cu irinotecan. Aceste simptome dispar după administrarea de atropină (vezi pct. 4.4).

Astenia a fost severă la mai puțin de 10% dintre pacienții tratați cu monoterapie și la 6,2% dintre pacienții tratați cu terapie asociată. Nu a fost clar stabilită relația cauzală cu irinotecan.

Febră în absența infecției și fără neutropenie severă concomitentă, a apărut la 12% dintre pacienții tratați cu monoterapie și la 6,2% dintre pacienții tratați cu terapie asociată.

Mai puțin frecvente: S-au raportat reacții ușoare la nivelul locului de administrare.

TULBURĂRI MUSCULO-SCHELETICE ȘI ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Rare: Au fost raportate reacții precoce cum sunt contracții sau crampe musculare și parestezii.

INVESTIGAȚII DIAGNOSTICE

Foarte frecvente: În terapia asociată au fost observate concentrații plasmatice tranzitorii (grad 1 și 2) ale GPT, GOT, fosfatazei alcaline sau bilirubinei la 15%, 11%, 11% și respectiv 10% dintre pacienți, în absența unor metastaze hepatice progresive.

Frecvente: În cazul administrării în monoterapie, s-au observat creșteri tranzitorii ușoare până la moderate ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, fosfatazei alcaline sau bilirubinei la 9,2%, 8,1% și respectiv la 1,8% dintre pacienți, în absența unor metastaze hepatice progresive. S-a observat o creștere tranzitorie ușoară până la moderată a creatininei la 7,3% dintre pacienți. În terapia asociată, a fost observată bilirubinemie tranzitorie de grad 3 la 1% dintre pacienți. Nu s-a raportat bilirubinemie grad 4.

Rare: Hipokaliemie și hiponatriemie frecvent în relație cu diareea și vărsăturile.

Foarte rare: Creșteri ale valorilor amilazei și/sau ale lipazei.

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

S-au raportat cazuri de supradozaj la doze de până la aproximativ două ori dozele recomandate, care se pot finaliza cu deces. Cele mai importante reacții adverse raportate au fost neutropenia severă și diareea severă. Nu este cunoscut un antidot pentru irinotecan. Trebuie instituite măsuri suportive pentru a preveni deshidratarea prin diaree și pentru a trata complicațiile infecțioase.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antineoplazice, codul ATC: L01XX19

Date experimentale

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

responsabile pentru activitatea citotoxică. S-a constatat că această activitate citotoxică este dependentă de timp și a fost specifică fazei S.

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

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

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

Pacienții cu activitate UGT1A1 redusă

Uridin difosfat glucuronil-transferaza 1A1 (UGT1A1) este implicat în dezactivarea metabolică a SN-38, metabolitul activ al irinotecanului inactiv SN-38 glucuronoconjugat (SN-38g). Gena UGT1A1 este foarte polimorfă, ducând la capacități metabolice variabile între indivizi. O variantă specifică a genei UGT1A1 include un polimorfism în regiunea promotor cunoscut sub UGT1A1 * 28 variantă. Această variantă și alte deficiențe congenitale în UGT1A1 exprimare (cum ar fi Crigler-Najjar și sindromul Gilbert) sunt asociate cu activitatea redusă a acestei enzime. Datele dintr-o meta-analiză indică faptul că persoanele cu sindromul Crigler-Najjar (tipurile 1 și 2), sau cei care sunt homozigote pentru UGT1A1 * 28 alele (sindromul lui Gilbert) au un risc crescut de toxicitate hematologică (gradele 3 și 4) după administrarea de irinotecan la doze moderate sau ridicate (> 150 mg/m²). O relație între UGT1A1 genotip și apariția de irinotecan indusă de diaree nu a fost stabilită.

Pacienții cunoscuți a fi homozigoți pentru UGT1A1 * 28 trebuie administrată doza de inițiere de irinotecan indicată în mod normal. Cu toate acestea, acești pacienți trebuie monitorizați pentru toxicitate hematologică. O doză redusă de inițiere cu irinotecan ar trebui să fie luată în considerare pentru pacienții care au prezentat toxicitate hematologică anterior cu tratamentul. Reducerea exactă a dozei începând din acest grup de pacienți nu a fost stabilită și orice modificări ulterioare ale dozelor trebuie să se bazeze pe toleranța unui pacient la tratament (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În prezent există date suficiente pentru a concluziona asupra utilității clinice a UGT1A1 genotipare.

Date clinice

Terapie asociată ca tratament de primă linie a carcinomului colorectal metastazat

În asociere cu acid folic și 5-fluorouracil

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

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

	Tratamente asociate (n=198)		Schemă terapeutică săptămânală (n=50)		Schemă terapeutică la 2 săptămâni (n=148)	
	Irinotecan +5FU/AF	5FU/AF	Irinotecan +5FU/AF	5FU/AF	Irinotecan +5FU/AF	5FU/AF
Rata de răspuns (%)	40,8 ^{*)}	23,1 ^{*)}	51,2 ^{*)}	28,6 ^{*)}	37,5 ^{*)}	21,6 ^{*)}
Valoare p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Valoarea mediană a timpului până la progresie (luni)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Valoare p	p<0,001		NS		p=0,001	
Durată mediană a răspunsului (luni)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Valoare p	NS		p=0,043		NS	
Durată mediană a răspunsului și stabilizare (luni)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valoare p	p<0,001		NS		p=0,003	
Valoare mediană a timpului până la eșecul tratamentului (luni)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valoare p	p=0,0014		NS		P<0,001	
Supraviețuire mediană (luni)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valoare p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracil

AF: acid folinic

NS: nesemnificativ

^{*)} : Conform protocolului de analiză populațională

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

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

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

În asociere cu bevacizumab

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

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

^a5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni.

^b Comparativ cu brațul de control.

În asociere cu cetuximab

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

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

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

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

În asociere cu capecitabină

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

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

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

minute în ziua 1 la fiecare 3 săptămâni). Supraviețuirea fără progresia bolii la 6 luni la populația în intenție de tratament a fost de 80% (capecitabină în asociere cu irinotecan (XELIRI în asociere cu bevacizumab) față de 74% (XELOX în asociere cu bevacizumab). Rata de răspuns general (răspuns complet plus răspuns parțial) a fost de 45% (XELOX în asociere cu bevacizumab) față de 47% (XELIRI în asociere cu bevacizumab).

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

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

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

NA : nu este cazul

*): Diferență semnificativă statistic

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

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

În asociere cu cetuximab după eșecul terapiei citotoxice incluzând irinotecan

Eficacitatea asocierii cetuximab cu irinotecan a fost investigată în cadrul a două studii clinice. La un număr de 356 de pacienți cu neoplasm colorectal metastazat având exprimate EGFR, la care

tratamentul citotoxic cu irinotecan a eşuat recent și care au avut un status de performanță Karnofsky de minim 60, dar dintre care majoritatea au avut 0status de performanță Karnofsky ≥ 80 , s-a administrat tratament asociat.

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

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

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

Studi u	N	RRO		RCB		SFP (luni)		SG (luni)	
		n (%)	95% Î	n (%)	95% Î	Valoare median ă	95% Î	Valo are medi ană	95% Î
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
IMC L CP02 - 9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202- 007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,4, 2,0	,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

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

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

Date de farmacocinetică/farmacodinamică

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În cadrul unui studiu clinic de fază I, efectuat la 60 de pacienți cu o schemă de tratament în care s-a administrat la fiecare trei săptămâni 100 până la 750 mg/m² irinotecan în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute, s-a demonstrat faptul că cinetica eliminării irinotecanului este de tip ordinul II sau III. Clearance-ul plasmatic mediu a fost 15 l/oră și m² iar volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) a fost 157 l/m². Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a primei faze a cineticii de ordinul III a fost 12 minute, din faza a doua 2,5 ore și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 14,2 ore. SN-38 a demonstrat o cinetică de eliminare de ordinul II cu o valoare medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 13,8 ore. După terminarea perfuziei cu doza recomandată de 350 mg/m², valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime de irinotecan și SN-38 a fost 7,7 micrograme/ml și respectiv, 56 ng/ml iar valorile medii ale ASC au fost 34 micrograme•h/ml și respectiv, 451 ng•h/ml. În general, pentru SN-38, s-a observat o variabilitate interindividuală crescută a parametrilor farmacocinetici.

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

Reproducerea

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sorbitol (E 420)

Acid lactic

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

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

Irinotecan Ebewe nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschiderea flaconului

3 ani

După deschiderea flaconului

Conținutul flaconului trebuie utilizat imediat după prima deschidere.

După diluare

Din punct de vedere microbiologic medicamentul trebuie utilizat imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în uz sunt responsabilitatea utilizatorului și, în general, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C, cu excepția cazurilor când diluarea s-a efectuat în condiții de aseptie controlate și validate.

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului în uz, a fost demonstrată pentru 28 de zile la temperaturi de 2-8°C, precum și la temperatura camerei (20-25°C) protejat de lumină și timp de 48 de ore fără a fi protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor diluate, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon brun din sticlă tip I, prevăzute cu dop din cauciuc (bromobutilic cu film de fluoropolimer de culoare gri), cu sau fără capac de protecție din plastic tip Onco-Safe, sertizat cu capsă din aluminiu. Sistemul „Onco-Safe” nu intră în contact cu medicamentul, asigură o protecție suplimentară pentru transport, crescând siguranța pentru personalul medical și din farmacii.

Mărimi de ambalaj

40 mg/2 ml: cutii cu 1 flacon x 2 ml, 5 flacoane x 2 ml, 10 flacoane x 2 ml
100 mg/5 ml: cutii cu 1 flacon x 5 ml, 5 flacoane x 5 ml, 10 flacoane x 5 ml
150 mg/7,5 ml: 1 flacon x 7,5 ml, 5 flacoane x 7,5 ml, 10 flacoane x 7,5 ml
300 mg/15 ml: cutii cu 1 flacon x 15 ml
500 mg/25 ml: cutii cu 1 flacon x 25 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

Similar tuturor medicamentelor antineoplazice, trebuie acordată atenție manipulării irinotecanului. Diluarea trebuie efectuată în condiții de asepsie, de către personal medical specializat, într-un spațiu amenajat special. Trebuie luate măsuri de precauție pentru evitarea contactului cu tegumentele și mucoasele.

Instrucțiuni privind diluarea

Irinotecan concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat administrării sub formă de perfuzie numai după diluare prealabilă cu soluțiile recomandate pentru diluare, fie soluție salină izotonă 0,9% pentru perfuzie, fie soluție perfuzabilă de glucoză 5%. Se extrage aseptice din flacon cu o seringă calibrată cantitatea necesară de Irinotecan Ebewe concentrat pentru soluție perfuzabilă și se injectează într-o pungă sau flacon de perfuzie a 250 ml. Soluția pentru perfuzie trebuie amestecată adecvat prin mișcări de rotație a recipientului, efectuate manual.

Dacă se observă orice precipitat în soluția reconstituită, medicamentul trebuie eliminat în conformitate cu procedurile standard de eliminare a medicamentelor citostatice.

Instrucțiuni privind măsurile de protecție în timpul preparării soluției perfuzabile de irinotecan

1. Trebuie utilizată o cameră de protecție și mănuși de protecție precum și halat de protecție. Dacă nu este disponibilă o cameră de protecție, trebuie utilizată o mască de protecție și ochelari de protecție.
2. Recipientele deschise, cum sunt flacoanele de soluție concentrată și recipientele cu soluție perfuzabilă, precum și canulele, seringile, cateterele, tuburile utilizate și orice cantitate de citostatic rămasă neutilizată trebuie considerate materiale periculoase și trebuie eliminate în concordanță cu recomandările locale privind manipularea materialelor periculoase.
3. În caz de vărsare a soluției respectați următoarele instrucțiuni:
 - trebuie purtată îmbrăcăminte de protecție;
 - sticla spartă trebuie colectată și pusă în containere pentru materiale periculoase;
 - suprafețele contaminate trebuie spălate corespunzător cu apă rece din abundență;
 - suprafețele spălate trebuie apoi șterse bine, iar materialele utilizate pentru ștergere trebuie eliminate ca orice material periculos.
4. În cazul în care irinotecanul intră în contact cu tegumentele, suprafața respectivă trebuie spălată cu apă din abundență și apoi spălată cu săpun și apă. În cazul contactului cu mucoasele, suprafața contaminată trebuie spălată cu apă din abundență. Dacă aveți orice senzație de disconfort, adresați-vă unui medic.
5. În cazul contactului irinotecanului cu ochii, spălați cu apă din abundență. Trebuie să vă adresați imediat unui medic oftalmolog.

Eliminare

Toate materialele utilizate pentru preparare, administrare sau care intră în alt mod în contact cu irinotecanul trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale pentru manipularea medicamentelor citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestrasse 11
4866 Unterach
Austria
Tel. +43/7665/8123-0
Fax +43/7665/8123-1

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8119/2015/01-22

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoire autorizație - Septembrie 2015.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2015