

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE TRIHYDRATE/HOSPIRA

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 20 mg τριυδρικής υδροχλωρικής ιρινοτεκάνης, που ισοδυναμούν με 17,33 mg ιρινοτεκάνης.

Κάθε φιαλίδιο με 2 ml περιέχει 40 mg τριυδρικής υδροχλωρικής ιρινοτεκάνης.
Κάθε φιαλίδιο με 5 ml περιέχει 100 mg τριυδρικής υδροχλωρικής ιρινοτεκάνης.
Κάθε φιαλίδιο με 25 ml περιέχει 500 mg τριυδρικής υδροχλωρικής ιρινοτεκάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:
Σορβιτόλη (E420): 45,0 mg/ml

Κάθε φιαλίδιο των 40mg/2ml περιέχει 0,069 mg/ml νατρίου (0,14mg).
Κάθε φιαλίδιο των 100mg/5ml περιέχει 0,071 mg/ml νατρίου (0,35mg).
Κάθε φιαλίδιο των 500mg/25ml περιέχει 0,071 mg/ml νατρίου (1,77mg).
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

pH: 3.0 – 3.8

Ωσμωτικότητα: 276 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ιρινοτεκάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο προχωρημένου σταδίου:

- Σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) και φυλλινικό οξύ (FA), σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για νόσο προχωρημένου σταδίου.
- Ως μονοθεραπεία, σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε κάποιο καθιερωμένο θεραπευτικό σχήμα που περιελάμβανε 5-φθοριοουρακίλη.

Ο συνδυασμός της ιρινοτεκάνης με την κετουξιμάβη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού μη μεταλλαγμένου (wild-type) KRAS γονιδίου που εκδηλώνει τον υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor, EGFR), οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο ή έπειτα από αποτυχία κυτταροτοξικής θεραπείας που περιελάμβανε ιρινοτεκάνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η ιρινοτεκάνη σε συνδυασμό με τα 5-FU, FA και την μεβασισζουμάβη ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού.

Η ιρινοτεκάνη σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη, με ή χωρίς μεβασισζουμάβη, ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στους ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνωμα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για χρήση από ενήλικες μόνο. Το αραιωμένο διάλυμα ιρινοτεκάνης για έγχυση θα πρέπει να εγχέεται σε περιφερική ή σε κεντρική φλέβα.

Συνιστώμενη δοσολογία

Οι δοσολογίες της ιρινοτεκάνης που αναφέρονται στην παρούσα Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αφορούν σε mg τριυδρικής υδροχλωρικής ιρινοτεκάνης.

Ως μονοθεραπεία (για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία)

Η συνιστώμενη δοσολογία ιρινοτεκάνης είναι 350 mg/m², χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 έως 90 λεπτών κάθε τρεις εβδομάδες (βλ. παραγράφους 4.4 και 6.6).

Στα πλαίσια συνδυαστικής θεραπείας (για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ιρινοτεκάνης σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) και με φυλλινικό οξύ (FA) έχουν αξιολογηθεί στο παρακάτω δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 5.1).

- Ιρινοτεκάνη και 5-FU/FA σε σχήμα χορήγησης κάθε 2 εβδομάδες

Η συνιστώμενη δόση ιρινοτεκάνης είναι 180 mg/m², χορηγούμενη μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 έως 90 λεπτών, ακολουθούμενη από έγχυση FA και 5-FU.

Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης της συγχρηγούμενης αγωγής της κετουξιμάβης, ανατρέξτε στις πληροφορίες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Κανονικά χορηγείται δόση ιρινοτεκάνης η οποία είναι ίδια με εκείνη που χορηγούνταν στους τελευταίους κύκλους του προηγούμενου σχήματος που περιείχε ιρινοτεκάνη. Η ιρινοτεκάνη δε θα πρέπει να χορηγείται πριν παρέλθει 1 ώρα από το πέρας της έγχυσης της κετουξιμάβης.

Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης της μεβασισζουμάβης, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της μεβασισζουμάβης.

Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης της καπεσιταβίνης, παρακαλείσθε να δείτε την παράγραφο 5.1 και να ανατρέξετε στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της καπεσιταβίνης.

Ρυθμίσεις της δοσολογίας

Η ιρινοτεκάνη θα πρέπει να χορηγείται μετά από κατάλληλη αποκατάσταση όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων έως το βαθμό 0 ή 1 κατά ταξινόμηση NCI-CTC (Κοινά κριτήρια τοξικότητας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ιδρύματος των Η.Π.Α) και αφού υποχωρήσει πλήρως τυχούσα διάρροια που σχετίζεται με τη θεραπεία.

Κατά την έναρξη μιας επόμενης θεραπείας έγχυσης, η δόση ιρινοτεκάνης – και 5-FU όπου εφαρμόζεται – θα πρέπει να μειωθεί ανάλογα με τα ανεπιθύμητα συμβάντα σοβαρότερου βαθμού που παρατηρήθηκαν στην προηγούμενη έγχυση. Η θεραπεία θα πρέπει να καθυστερήσει κατά 1 έως 2 εβδομάδες, προκειμένου να επιτραπεί στον ασθενή να αναρρώσει από τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη θεραπεία.

Εάν εκδηλωθούν τα παρακάτω ανεπιθύμητα συμβάντα, οι δόσεις ιρινοτεκάνης και/ή 5-FU, όπου εφαρμόζεται, θα πρέπει να ελαττώνονται κατά 15 έως 20%:

- αιματολογική τοξικότητα (ουδετεροπενία βαθμού 4, εμπύρετος ουδετεροπενία [ουδετεροπενία βαθμού 3-4 και πυρετός βαθμού 2-4], θρομβοκυταροπενία και λευκοπενία [βαθμού 4]),
- μη αιματολογική τοξικότητα (βαθμού 3-4).

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι δοσολογικές συστάσεις για την τροποποίηση της δόσης της κετοξιμάβης κατά τη συγχορήγησή της με την ιρινοτεκάνη, όπως υποδεικνύεται στις πληροφορίες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Σε συνδυασμό με την καπεσιταβίνη για ασθενείς 65 ετών ή μεγαλύτερους, συνιστάται μείωση της εναρκτήριας δόσης της καπεσιταβίνης έως τα 800 mg/m² δύο φορές την ημέρα, σύμφωνα με την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της καπεσιταβίνης. Ανατρέξτε επίσης στις συστάσεις σχετικά με τις τροποποιήσεις της δοσολογίας στα συνδυαστικά σχήματα που δίδονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της καπεσιταβίνης.

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με ιρινοτεκάνη θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί αντικειμενική εξέλιξη της νόσου ή να εκδηλωθεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

Μονοθεραπεία:

Τα επίπεδα χολερυθρίνης (έως το τριπλάσιο του ανώτατου ορίου των φυσιολογικών τιμών [ULN]), σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας ≤2 κατά Π.Ο.Υ., θα πρέπει να καθορίζουν την αρχική δόση ιρινοτεκάνης. Σε αυτούς τους ασθενείς με υπερχολερυθριναιμία και με χρόνο προθρομβίνης μεγαλύτερο από 50%, η κάθαρση της ιρινοτεκάνης είναι μειωμένη (βλ. παράγραφο 5.2) και άρα αυξάνεται ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας. Συνεπώς, αυτός ο πληθυσμός ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαίως με γενικές εξετάσεις αίματος.

- Σε ασθενείς με επίπεδα χολερυθρίνης έως 1,5 φορές μεγαλύτερα από το ULN, η συνιστώμενη δοσολογία ιρινοτεκάνης είναι 350 mg/m².
- Σε ασθενείς με επίπεδα χολερυθρίνης από 1,5 έως 3 φορές μεγαλύτερα από το ULN, η συνιστώμενη δοσολογία ιρινοτεκάνης είναι 200 mg/m².
- Οι ασθενείς με επίπεδα χολερυθρίνης που υπερβαίνουν το τριπλάσιο του ULN δεν θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ιρινοτεκάνη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία που λαμβάνουν ιρινοτεκάνη στα πλαίσια κάποιας συνδυαστικής θεραπείας.

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η θεραπεία με ιρινοτεκάνη σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν συνιστάται, καθώς δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες φαρμακοκινητικής σε ηλικιωμένα άτομα. Ωστόσο, λόγω της αυξημένης συχνότητας με την οποία παρατηρείται έκπτωση των βιολογικών λειτουργιών, η δόση θα πρέπει να επιλέγεται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό. Αυτός ο πληθυσμός χρειάζεται πιο εντατική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Χρόνια φλεγμονώδης εντερική νόσος και/ή εντερική απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην τριυδρική υδροχλωρική ιρινοτεκάνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γαλουχία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Χολερυθρίνη > 3 φορές υψηλότερη από το ULN (βλ. παράγραφο 4.4).

Σοβαρή ανεπάρκεια μυελού των οστών.

Κατάσταση ικανότητας κατά Π.Ο.Υ. > 2.

Συγχορήγηση St John's wort (υπερικού ή βαλσαμόχορτου) (βλ. παράγραφο 4.5).

Για επιπλέον αντενδείξεις της κετουξιμάβης ή της μπεβασιζουμάβης ή της καπεσιταβίνης, ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση ιρινοτεκάνης θα πρέπει να περιορίζεται αποκλειστικά σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, υπό την επίβλεψη ιατρού εκπαιδευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Δεδομένης της φύσης και της εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων, η ιρινοτεκάνη συνταγογραφείται στις παρακάτω περιπτώσεις, μόνο αφού αξιολογηθούν τα αναμενόμενα οφέλη σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους από τη θεραπεία:

- Σε ασθενείς με κάποιο παράγοντα κινδύνου, και ιδιαίτερα σε ασθενείς κατάστασης ικανότητας κατά Π.Ο.Υ. = 2.
- Στις λίγες, σπάνιες περιπτώσεις στις οποίες θα θεωρηθεί πιθανόν ότι οι ασθενείς δεν γνωρίζουν τις συστάσεις ως προς την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών (άμεση ανάγκη για παρατεταμένη αντιδιαρροϊκή θεραπεία σε συνδυασμό με την πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων υγρών, μόλις εκδηλωθεί όψιμη διάρροια). Για τους ασθενείς αυτούς συνιστάται προσεκτική νοσοκομειακή επίβλεψη.

Όταν χρησιμοποιείται ιρινοτεκάνη ως μονοθεραπεία, συνήθως συνταγογραφείται σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα των τριών εβδομάδων. Ωστόσο, μπορεί να εξεταστεί και το ενδεχόμενο χρήσης ενός εβδομαδιαίου δοσολογικού σχήματος (βλ. παράγραφο 5) σε περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι χρήζουν στενότερης παρακολούθησης ή οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ουδετεροπενίας.

Όψιμη διάρροια

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο όψιμης διάρροιας, δηλαδή διάρροιας που εκδηλώνεται σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μετά τη χορήγηση ιρινοτεκάνης, σε οποιοδήποτε στάδιο πριν από την επόμενη χορήγηση. Σε περιπτώσεις μονοθεραπείας, ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης της πρώτης υδαρούς κένωσης ήταν πέντε ημέρες μετά την έγχυση ιρινοτεκάνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν σύντομα τον ιατρό τους για την εκδήλωση διάρροιας και να ξεκινούν κατάλληλη θεραπεία αμέσως.

Οι ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάρροιας είναι ασθενείς που έχουν υποβληθεί παλαιότερα σε κοιλιακή/πυελική ακτινοθεραπεία, ασθενείς που εμφανίζουν υπερλευκοκυττάρωση κατά την αρχική αξιολόγηση, ασθενείς με κατάσταση ικανότητας ≥ 2 και οι γυναίκες ασθενείς. Εάν δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα, η διάρροια μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής παρουσιάζει παράλληλα ουδετεροπενία.

Αμέσως μετά την πρώτη υδαρή κένωση, ο ασθενής θα πρέπει να αρχίσει να καταναλώνει μεγάλες ποσότητες υγρών που περιέχουν ηλεκτρολύτες και θα πρέπει να εφαρμοστεί αμέσως κάποια κατάλληλη αντιδιαρροϊκή θεραπεία. Πρέπει να γίνει κατάλληλη διευθέτηση ώστε ο κλινικός που χορηγεί ιρινοτεκάνη, να συνταγογραφήσει επίσης αντιδιαρροϊκή θεραπεία. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, οι ασθενείς θα πρέπει να προμηθεύονται τα φάρμακα της συνταγής, ώστε να είναι δυνατή η άμεση αντιμετώπιση της διάρροιας μόλις εκδηλωθεί. Επιπλέον, πρέπει να ενημερώσουν τον ιατρό τους ή την κλινική όπου χορηγήθηκε η ιρινοτεκάνη, όταν/εάν έχει εμφανισθεί διάρροια.

Η αντιδιαρροϊκή θεραπεία που συνιστάται επί του παρόντος περιλαμβάνει υψηλές δόσεις λοπεραμίδης (4 mg αρχικά, ακολουθούμενα από 2 mg κάθε 2 ώρες). Η αγωγή αυτή θα πρέπει να συνεχιστεί επί 12 ώρες μετά την τελευταία υδαρή κένωση και δεν θα πρέπει να τροποποιηθεί. Η λοπεραμίδα δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγηθεί επί περισσότερο από 48 διαδοχικές ώρες σε αυτή τη δοσολογία, λόγω του κινδύνου παραλυτικού ειλεού, αλλά η θεραπεία θα πρέπει να διαρκέσει τουλάχιστον 12 ώρες.

Επιπλέον της αντιδιαρροϊκής θεραπείας, θα πρέπει να χορηγηθεί προφυλακτικά κάποιο αντιβιοτικό ευρέως φάσματος, όταν η διάρροια συνοδεύεται από σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/mm³).

Στις παρακάτω περιπτώσεις, εκτός από την αντιβιοτική θεραπεία συνιστάται επίσης νοσηλεία για τον έλεγχο της διάρροιας:

- Διάρροια που συνοδεύεται από πυρετό,
- Σοβαρή διάρροια (που απαιτεί ενδοφλέβια ενυδάτωση),
- Διάρροια που επιμένει πέρα από 48 ώρες μετά την έναρξη θεραπείας με υψηλές δόσεις λοπεραμίδης.

Η λοπεραμίδα δεν θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτικά, ακόμη και σε ασθενείς που είχαν εκδηλώσει όψιμη διάρροια σε προηγούμενες χορηγήσεις του φαρμακευτικού προϊόντος.

Εάν ο ασθενής έχει εκδηλώσει στο παρελθόν σοβαρή διάρροια, τότε συνιστάται η μείωση της δόσης στους επόμενους κύκλους (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιματολογία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιρινοτεκάνη, συνιστάται η εβδομαδιαία παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης ουδετεροπενίας και να γνωρίζουν τη σημασία της εκδήλωσης πυρετού. Η εμπύρετος ουδετεροπενία (θερμοκρασία $> 38^{\circ}\text{C}$ και αριθμός ουδετερόφιλων ≤ 1000 κύτταρα/ mm^3) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επείγοντως σε νοσοκομείο με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος.

Για τους ασθενείς που έχουν εμφανίσει σοβαρά αιματολογικά συμβάντα, συνιστάται μείωση της δοσολογίας κατά τις επόμενες χορηγήσεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς με σοβαρή διάρροια διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και αιματολογικής τοξικότητας. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται σε γενική εξέταση αίματος.

Μειωμένη ηπατική λειτουργία

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας κατά την αρχική αξιολόγηση, καθώς και πριν από κάθε κύκλο χορήγησης του φαρμάκου.

Οι ασθενείς με επίπεδα χολερυθρίνης που κυμαίνονται από 1,5 έως 3 φορές το ULN λόγω μειωμένης κάθαρσης της ιρινοτεκάνης (βλ. παράγραφο 5.2) και επομένως με αυξημένο κίνδυνο αιματοτοξικότητας θα πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως με γενικές εξετάσεις αίματος. Για τους ασθενείς με επίπεδα χολερυθρίνης > 3 φορές το ULN βλέπε παράγραφο 4.3.

Ναυτία και έμετος

Πριν από κάθε χορήγηση ιρινοτεκάνης, συνιστάται προφυλακτική θεραπεία με κάποιο αντιεμετικό σκεύασμα. Ναυτία και έμετος έχουν συχνά αναφερθεί. Οι ασθενείς που εμφανίζουν έμετο συνοδευόμενο από όψιμη διάρροια θα πρέπει να νοσηλεύονται για θεραπεία το συντομότερο δυνατό.

Οξύ χολινεργικό σύνδρομο

Εάν εκδηλωθεί οξύ χολινεργικό σύνδρομο (ορίζεται ως πρώιμη διάρροια και ορισμένα άλλα σημεία και συμπτώματα όπως εφίδρωση, κοιλιακές κράμπες, μύση και σιελόρροια), θα πρέπει να χορηγηθεί θεϊκή ατροπίνη (0,25 mg υποδόρια), εκτός εάν αντενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με άσθμα. Εάν ο ασθενής εμφανίσει οξύ χολινεργικό σύνδρομο σοβαρού βαθμού, συνιστάται η προφυλακτική χρήση θεϊκής ατροπίνης σε επόμενη χορήγηση ιρινοτεκάνης.

Αναπνευστικές διαταραχές

Κατά την διάρκεια της θεραπείας με ιρινοτεκάνη, οι περιπτώσεις με πνευμονικές διηθήσεις, που υποδεικνύουν την ύπαρξη διάμεσης πνευμονικής νόσου, δεν είναι συχνές. Η διάμεση πνευμονική νόσος μπορεί να είναι θανατηφόρα. Παράγοντες κινδύνου που πιθανά σχετίζονται με την ανάπτυξη διάμεσης πνευμονικής νόσου περιλαμβάνουν τη χρήση πνευμοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων, ακτινοθεραπείας και παραγόντων ανάπτυξης κυττάρων. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να τίθενται υπό στενή

παρακολούθηση για αναπνευστικά συμπτώματα πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιρινοτεκάνη.

Εξαγγείωση

Παρόλο που η ιρινοτεκάνη δεν είναι ένα γνωστό διαβρωτικό, πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την αποφυγή εξαγγείωσης και η περιοχή έγχυσης θα πρέπει να παρακολουθείται για σημάδια φλεγμονής. Εάν εμφανισθεί εξαγγείωση, συνίσταται έκπλυση της περιοχής και εφαρμογή πάγου.

Καρδιακές διαταραχές

Περιστατικά ισχαιμίας του μυοκαρδίου έχουν παρατηρηθεί ύστερα από θεραπεία με ιρινοτεκάνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο, άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για καρδιακή νόσο, ή προηγούμενη κυτταροτοξική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

Κατά συνέπεια, ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα ώστε να γίνεται προσπάθεια για τη μείωση όλων των μετατρέψιμων παραγόντων κινδύνου (π.χ., κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία).

Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις/Αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις

Χορήγηση ζώντων ή ζώντων εξασθετισμένων εμβολίων σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της ιρινοτεκάνης, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή θανατηφόρες λοιμώξεις. Ο εμβολιασμός με ένα ζων εμβόλιο θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ιρινοτεκάνη. Θανατωμένα ή αδρανοποιημένα εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν, ωστόσο η απόκριση σε τέτοια εμβόλια μπορεί να είναι ελαττωμένη.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Λόγω της αυξημένης συχνότητας με την οποία παρατηρείται μείωση των βιολογικών λειτουργιών, π.χ. της ηπατικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους ασθενείς, η προσαρμογή της δόσης ιρινοτεκάνης θα πρέπει να γίνεται με μεγαλύτερη προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και/ή εντερική απόφραξη

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ιρινοτεκάνη προτού υποχωρήσει η εντερική απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε αυτήν την ομάδα ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Άλλα

Καθώς το φάρμακο περιέχει σορβιτόλη, δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη. Έχουν παρατηρηθεί μη συχνές περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, υπότασης ή κυκλοφορικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που εμφάνισαν επεισόδια αφυδάτωσης λόγω διάρροιας και/ή εμέτων, ή με σηψαιμία.

Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και επί τουλάχιστον τρεις μήνες μετά τη διακοπή της (βλ. παράγραφο 4.6) .

Η συγχορήγηση ιρινοτεκάνης με ισχυρό αναστολέα (π.χ., κετοконаζόλη) ή επαγωγέα (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, St John's wort/υπερικό/βαλσαμόχορτο) του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) ενδέχεται να τροποποιήσει το μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης μεταξύ της ιρινοτεκάνης και παραγόντων νευρομυϊκού αποκλεισμού. Η ιρινοτεκάνη είναι μια αντιχολινεστεράση και τα φάρμακα με δράση αντιχολινεστεράσης ενδέχεται να παρατείνουν τη δράση νευρομυϊκού αποκλεισμού του σουξαμεθόνιου και να ασκήσουν ανταγωνιστική δράση στο νευρομυϊκό αποκλεισμό των μη εκπολωτικών παραγόντων.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η συγχορήγηση φαρμάκων που επάγουν το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A) ως αντισπασμωδικών φαρμάκων (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη) οδηγεί σε μειωμένη έκθεση σε ιρινοτεκάνη, SN-38 και γλυκουρονίδιο του SN-38, καθώς και σε μειωμένες φαρμακοδυναμικές δράσεις.

Οι δράσεις τέτοιων αντιεπιληπτικών φαρμάκων αντιπροσωπεύονται με μείωση στην AUC των SN-38 και SN-38G κατά 50% ή περισσότερο. Επιπρόσθετα, η επαγωγή των ενζύμων του CYP3A αυξάνει την γλυκουρονιδίωση και την έκκριση χολής. Τα αποτελέσματα αυτά ενδέχεται να διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη μείωση της έκθεσης στην ιρινοτεκάνη και τους μεταβολίτες της.

Μια μελέτη έχει δείξει ότι η συγχορήγηση κετοконаζόλης οδήγησε σε μείωση της AUC του κύριου οξειδωτικού μεταβολίτη APC κατά 87% και σε αύξηση στην AUC του SN-38 κατά 109% σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγηση ιρινοτεκάνης. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγούνται φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν (π.χ., κετοконаζόλη) ή επάγουν (π.χ., καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη) το μεταβολισμό των φαρμάκων μέσω του CYP3A4.

Η συγχορήγηση ιρινοτεκάνης με αναστολέα/επαγωγέα αυτής της μεταβολικής οδού, μπορεί να τροποποιήσει το μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μικρή φαρμακοκινητική μελέτη (n=5), στην οποία συγχορηγήθηκε ιρινοτεκάνη σε δόση 350 mg/m² με St John's wort/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*) σε δόση 900 mg, παρατηρήθηκε 42% μείωση στις συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης, του SN-38, στο πλάσμα.

Το St John's wort/υπερικό/βαλσαμόχορτο μειώνει τα επίπεδα του SN-38 στο πλάσμα. Συνεπώς, το βαλσαμόχορτο δεν θα πρέπει να χορηγείται με ιρινοτεκάνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση 5-FU/FA στο συνδυαστικό σχήμα δεν μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική της ιρινοτεκάνης.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις οι οποίες υποδηλώνουν πως η κετουξιμάβη έχει επίδραση στην εικόνα ασφαλείας της ιρινοτεκάνης ή αντίστροφα.

Τα αποτελέσματα μιας ειδικής μελέτης αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου δεν κατέδειξαν σημαντική επίδραση της μπεβασιζουμάβης στην φαρμακοκινητική της ιρινοτεκάνης και του ενεργού μεταβολίτη της SN-38. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την αύξηση της τοξικότητας λόγω των φαρμακολογικών τους ιδιοτήτων.

Θειϊκή αταζαναβίρη.

Ταυτόχρονη χορήγηση θειϊκής αταζαναβίρης, ενός αναστολέα των CYP3A4 και UGT1A1, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστημικής έκθεσης στο SN-38, τον ενεργό μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τους ιατρούς όταν συγχωρηγούν αυτά τα φάρμακα.

Αλληλεπιδράσεις κοινές για όλα τα κυτταροτοξικά:

Η χρήση αντιπηκτικών είναι συχνή λόγω του αυξημένου κινδύνου θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς που σχετίζονται με όγκους. Εάν συνιστάται η χρήση αντιπηκτικών που δρουν ως ανταγωνιστές της βιταμίνης K, απαιτείται αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης του INR (International Normalised Ratio) λόγω του στενού θεραπευτικού δείκτη, τη μεγάλη μεταβλητότητα δημιουργίας θρομβώσεων στο αίμα ανάμεσα στα διάφορα άτομα και την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ από του στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών και αντικαρκινικής χημειοθεραπείας.

Η συγχορήγηση αντενδείκνυται

- Εμβόλιο κίτρινου πυρετού: κίνδυνος θανατηφόρας γενικευμένης αντίδρασης στα εμβόλια

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται

- Ζώντα εξασθενημένα εμβόλια (εκτός από εμβόλιο κίτρινου πυρετού): κίνδυνος συστημικής, πιθανώς θανατηφόρας ασθένειας (π.χ. λοιμώξεις). Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε άτομα που είναι ήδη σε ανοσοκαταστολή λόγω της υποκείμενης ασθένειάς τους.

Χρησιμοποιήστε ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο όπου υπάρχει (πολυομυελίτιδα)

- Φαινυτοΐνη: Κίνδυνος επιδείνωσης σπασμών ως επακόλουθο της μειωμένης πεπτικής απορρόφησης φαινυτοΐνης από κυτταροτοξικό φάρμακο.

Συγχορήγηση που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη

- Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους: Υπερβολική ανοσοκαταστολή με κίνδυνο λεμφοϋπερπλασίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της ιρινοτεκάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η ιρινοτεκάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με ιρινοτεκάνη. Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο σε κάθε μεμονωμένη περίπτωση.

Γονιμότητα

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άντρες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά την διάρκεια και μέχρι 1 μήνα και 3 μήνες μετά την θεραπεία, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν στοιχεία από ανθρώπους σχετικά με την επίδραση της ιρινοτεκάνης στην γονιμότητα. Στα ζώα έχουν τεκμηριωθεί ανεπιθύμητες ενέργειες της ιρινοτεκάνης στην γονιμότητα των απογόνων (βλέπε παράγραφο 5.3)

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η ιρινοτεκάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα του ανθρώπου. Σε επίμυες κατά τη γαλουχία, η σημασμένη με ^{14}C ιρινοτεκάνη απεκκρίθηκε στο γάλα. Η ιρινοτεκάνη αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3)

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ο ιατρός θα πρέπει να προειδοποιεί τους ασθενείς για την πιθανότητα να εμφανιστεί ζάλη ή διαταραχές της όρασης εντός 24 ωρών μετά τη χορήγηση ιρινοτεκάνης και να τους συμβουλεύει να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα εάν εκδηλωθούν τέτοια συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο αναφέρονται στην ιρινοτεκάνη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις πως η κετουξιμάβη έχει επίδραση στην εικόνα ασφαλείας της ιρινοτεκάνης ή αντίστροφα. Σε συνδυασμό με την κετουξιμάβη, οι επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν αυτές που θα αναμένονταν για την κετουξιμάβη (όπως ακμή λόγω εξανθήματος σε ποσοστό 88 %). Κατά συνέπεια, ανατρέξτε επίσης στις συνταγογραφικές πληροφορίες για την κετουξιμάβη.

Για πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με τη μπεβασιζουμάβη, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της μπεβασιζουμάβης.

Οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη πέρα από εκείνες που παρατηρήθηκαν με την μονοθεραπεία της καπεσιταβίνης ή παρατηρήθηκαν σε υψηλότερη συχνότητα σε σύγκριση με την μονοθεραπεία της καπεσιταβίνης περιλαμβάνουν: *Πολύ συχνές, ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμίδων:* θρόμβωση/εμβολή, *Συχνές, ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμίδων:* αντίδραση υπερευαισθησίας, καρδιακή ισχαιμία/καρδιακό έμφραγμα, *Συχνές, ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις βαθμίδας 3 και βαθμίδας 4:* εμπύρετη ουδετεροπενία. Για πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της καπεσιταβίνης, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της καπεσιταβίνης.

Ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις Βαθμίδας 3 και Βαθμίδας 4 αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη και μπεβασιζουμάβη πέρα από εκείνες που παρατηρήθηκαν με την μονοθεραπεία της καπεσιταβίνης, ή παρατηρήθηκαν σε υψηλότερες συχνότητες σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία της καπεσιταβίνης περιλαμβάνουν: *Συχνές, ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις βαθμίδας 3 και βαθμίδας 4:* ουδετεροπενία, θρόμβωση/εμβολή, υπέρταση και καρδιακή ισχαιμία/καρδιακό έμφραγμα. Για πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις της καπεσιταβίνης και της μπεβασιζουμάβης, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της καπεσιταβίνης και της μπεβασιζουμάβης.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι οποίες θεωρείται πιθανόν ή πολύ πιθανόν να σχετίζονται με τη χορήγηση ιρινοτεκάνης, έχουν αναφερθεί σε 765 ασθενείς υπό τη συνιστώμενη δόση των 350 mg/m² ως μονοθεραπεία και σε 145 που έλαβαν ιρινοτεκάνη σε

συνδυαστική θεραπεία με 5-FU/FA κάθε δύο εβδομάδες, στη συνιστώμενη δόση των 180 mg/m².

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν συνοψισθεί στον παρακάτω πίνακα εκφρασμένες σε συχνότητες κατά MedDRA. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας.

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$

Συχνές: $\geq 1/100$ έως $< 1/10$

Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$

Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$, μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σύστημα Σώματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Όχι συχνές	Έχουν παρατηρηθεί νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση ή καρδιακή-κυκλοφορική ανεπάρκεια σε ασθενείς που είχαν εμφανίσει σηψαιμία.
	Μη γνωστές	Μυκητιασικές λοιμώξεις* Ιογενείς λοιμώξεις†
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία (αναστρέψιμη και μη αθροιστική). Αναιμία Θρομβοπενία (στην περίπτωση της συνδυασμένης θεραπείας). Λοιμώδη επεισόδια (κατά τη μονοθεραπεία).
	Συχνές	Εμπύρετος ουδετεροπενία Λοιμώδη επεισόδια (κατά τη συνδυασμένη θεραπεία). Λοιμώδη επεισόδια συσχετιζόμενα με σοβαρή ουδετεροπενία η οποία σε 3 περιπτώσεις κατέληξε σε θάνατο. Θρομβοπενία (κατά τη μονοθεραπεία).
	Πολύ σπάνιες	Έχει αναφερθεί ένα περιστατικό περιφερικής θρομβοπενίας με παραγωγή αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων.
	Μη γνωστές	Λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Μετρίου βαθμού αλλεργικές αντιδράσεις.
	Σπάνιες	Αναφυλακτικές/Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Σύνδρομο λύσης όγκου.
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ σπάνιες	Παροδική διαταραχή του λόγου.
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες	Υπέρταση κατά τη διάρκεια ή μετά το πέρας της έγχυσης.
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Όχι συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια η οποία εκδηλώνεται στη μορφή πνευμονικών διηθημάτων. Πρώιμες ενέργειες όπως δύσπνοια.

Σύστημα Σώματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Σοβαρού βαθμού όψιμη διάρροια. Σοβαρού βαθμού ναυτία και έμετος (κατά τη μονοθεραπεία).
	Συχνές	Σοβαρού βαθμού ναυτία και έμετος (κατά τη συνδυασμένη θεραπεία). Επεισόδια αφυδάτωσης (συσχετιζόμενα με διάρροια και/ή έμετο). Δυσκοιλιότητα η οποία σχετίζεται με την ιρινοτεκάνη και/ή με τη λοπεραμίδα.

Σύστημα Σώματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Όχι συχνές	Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (έχει τεκμηριωθεί μικροβιολογικά ένα περιστατικό: <i>Clostridium difficile</i>). Νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση ή καρδιακή-κυκλοφορική ανεπάρκεια ως συνέπεια της αφυδάτωσης που συσχετίζεται με διάρροια και/ή έμετο. Εντερική απόφραξη, παραλυτικός ειλεός ή γαστρεντερική αιμορραγία.
	Σπάνιες	Κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της τυφλίτιδας, της ισχαιμικής και της ελκώδους κολίτιδας. Διάτρηση του εντέρου. Άλλες ήπιες ενέργειες περιλαμβάνουν την ανορεξία, το κοιλιακό άλγος και τη βλεννογονίτιδα. Συμπτωματική ή ασυμπτωματική παγκρεατίτιδα.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Αλωπεκία (αναστρέψιμη)
	Όχι συχνές	Μέτριου βαθμού δερματική αντίδραση
	Μη γνωστές	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνιες	Πρώιμες ενέργειες όπως μυϊκές συσπάσεις ή κράμπες και παραισθησία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρετός απουσία υποκείμενης λοίμωξης και χωρίς ταυτόχρονη σοβαρού βαθμού ουδετεροπενία (κατά τη μονοθεραπεία).
	Συχνές	Σοβαρό παροδικό οξύ χολινεργικό σύνδρομο (τα κύρια συμπτώματα ήταν πρώιμη διάρροια και διάφορα άλλα συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα, υπόταση, αγγειοδιαστολή, εφίδρωση, ρίγη, αίσθημα κακουχίας, ζάλη, διαταραχές της όρασης, μύση, δακρύρροια και αυξημένη σιελόρροια). Εξασθένηση. Πυρετός απουσία λοίμωξης και χωρίς συνοδό σοβαρή ουδετεροπενία κατά τη συνδυασμένη θεραπεία.
	Όχι συχνές	Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης.

Σύστημα Σώματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Κατά τη συνδυασμένη θεραπεία, παρατηρήθηκε παροδική αύξηση στα επίπεδα στον ορό (βαθμού 1 και 2) της ALT, της AST, της αλκαλικής φωσφατάσης ή της χολερυθρίνης απουσία εξελισσόμενης ηπατικής μετάστασης
	Συχνές	Κατά τη μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε παροδική και ήπια έως μέτρια αύξηση στα επίπεδα στον ορό της ALT, της AST, της αλκαλικής φωσφατάσης ή της χολερυθρίνης απουσία εξελισσόμενης ηπατικής μετάστασης. Παροδική και ήπια έως μέτρια αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό. Κατά τη συνδυασμένη θεραπεία, παροδικά επίπεδα χολερυθρίνης βαθμού 3 στον ορό.
	Σπάνιες	Υποκαλιαιμία Υπονατριαιμία
	Πολύ σπάνιες	Αύξηση της αμυλάσης και/ή της λιπάσης

* π.χ., Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*, Βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, Συστηματική καντιντίαση.

† π.χ., Έρπης ζωστήρας, Γρίπη, Επανενεργοποίηση Ηπατίτιδας Β, Κολίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό.

Οι συχνότερες ($\geq 1/10$) δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιρινοτεκάνης είναι η όψιμη διάρροια (η οποία σημειώνεται εντός διαστήματος μεγαλύτερου των 24 ωρών μετά από τη χορήγηση) και οι αιματολογικές διαταραχές οι οποίες περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αναιμία και θρομβοπενία.

Συνήθως παρατηρείται σοβαρού βαθμού παροδικό οξύ χολυνεργικό σύνδρομο. Τα κύρια συμπτώματα ορίστηκαν ως πρώιμη διάρροια και ως διάφορα άλλα συμπτώματα όπως κοιλιακό άλγος, επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα, υπόταση, αγγειοδιαστολή, εφίδρωση, ρίγη, αίσθημα κακουχίας, ζάλη, οπτικές διαταραχές, μύση, δακρύρροια και αυξημένη σιελορροια σημειώνονται κατά τη διάρκεια ή εντός των πρώτων 24 ωρών μετά από την έγχυση της ιρινοτεκάνης. Τα συμπτώματα αυτά εξαφανίζονται έπειτα από τη χορήγηση ατροπίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Όψιμη διάρροια

Κατά τη μονοθεραπεία: Σοβαρή διάρροια παρατηρήθηκε στο 20% των ασθενών που ακολούθησαν τις συστάσεις σχετικά με την αντιμετώπιση της διάρροιας. Από τους αξιολογήσιμους κύκλους θεραπείας, σοβαρή διάρροια παρατηρήθηκε στο 14 %. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης της πρώτης υγρής κένωσης ήταν 5 ημέρες μετά την έγχυση της ιρινοτεκάνης.

Στα πλαίσια της συνδυασμένης θεραπείας: Σοβαρή διάρροια παρατηρήθηκε στο 13,1 % των ασθενών που ακολούθησαν τις συστάσεις σχετικά με την αντιμετώπιση της διάρροιας. Από τους αξιολογήσιμους κύκλους θεραπείας, σοβαρή διάρροια παρατηρήθηκε στο 3,9 %.

Αιματολογικές διαταραχές

Ουδετεροπενία

Η ουδετεροπενία ήταν αναστρέψιμη και όχι αθροιστική. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι το ναδίρ ήταν 8 ημέρες τόσο όταν έγινε χρήση μονοθεραπείας όσο και συνδυασμένης θεραπείας.

Κατά τη μονοθεραπεία: Ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 78,7 % των ασθενών και ήταν σοβαρού βαθμού (αριθμός ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/ mm^3) στο 22,6 % των ασθενών. Από τους αξιολογήσιμους κύκλους θεραπείας, το 18% παρουσίασε αριθμό ουδετερόφιλων < 1.000 κύτταρα/ mm^3 , ενώ σε αυτούς συμπεριλαμβάνεται ένα ποσοστό 7,6 % με αριθμό ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/ mm^3 . Πλήρης επάνοδος σε φυσιολογικές τιμές στην πλειονότητα των περιπτώσεων επιτεύχθηκε μέσα σε 22 ημέρες. Πυρετός με σοβαρή ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 6,2 % των ασθενών και στο 1,7 % των κύκλων θεραπείας. Λοιμώδη επεισόδια σημειώθηκαν σε ποσοστό 10,3 % των ασθενών (2,5 % των κύκλων θεραπείας) περίπου και συσχετιζόνταν με σοβαρή ουδετεροπενία σε 5,3 % των ασθενών (1,1 % των κύκλων θεραπείας) περίπου, και σε 2 περιπτώσεις προκάλεσαν το θάνατο.

Κατά τη συνδυασμένη θεραπεία: Ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 82,5 % των ασθενών και ήταν σοβαρού βαθμού (αριθμός ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/ mm^3) στο 9,8 % των ασθενών. Από τους αξιολογήσιμους κύκλους θεραπείας, το 67,3 % παρουσίασε αριθμό ουδετερόφιλων < 1000 κύτταρα/ mm^3 , ενώ σε αυτούς συμπεριλαμβάνεται ένα ποσοστό 2,7 % με αριθμό ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/ mm^3 . Γενικά, πλήρης ανάνηψη συνήθως επιτυγχάνεται μέσα σε 7-8 ημέρες.

Πυρετός με ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 3,4% των ασθενών και στο 0,9% των κύκλων θεραπείας. Λοιμώδη επεισόδια εκδηλώθηκαν σε 2% των ασθενών (0,5% των κύκλων θεραπείας) περίπου και συσχετιζόνταν με σοβαρή ουδετεροπενία σε 2,1% των ασθενών (0,5% των κύκλων θεραπείας) περίπου, ενώ σε 1 περίπτωση προκάλεσαν το θάνατο.

Αναιμία

Κατά τη μονοθεραπεία:

Αναφέρθηκε αναιμία σε ποσοστό περίπου 58,7% των ασθενών (8% με τιμές αιμοσφαιρίνης < 8 g/dl και 0,9% με τιμές αιμοσφαιρίνης $< 6,5$ g/dl).

Κατά τη συνδυασμένη θεραπεία:

Αναιμία αναφέρθηκε στο 97,2% των ασθενών (2,1 % με αιμοσφαιρίνη < 8 g/dl).

Θρομβοπενία

Κατά τη μονοθεραπεία:

Παρατηρήθηκε θρομβοπενία (< 100.000 κύτταρα/ mm^3) σε ποσοστό 7,4% των ασθενών και σε 1,8% των θεραπευτικών κύκλων με ποσοστό 0,9% των ασθενών να έχει τιμές αιμοπεταλίων ≤ 50.000 κύτταρα / mm^3 σε 0, 2% των θεραπευτικών κύκλων. Όλοι σχεδόν οι ασθενείς ανένηψαν μέχρι την ημέρα 22.

Κατά τη συνδυασμένη θεραπεία:

Θρομβοπενία (< 100.000 κύτταρα/ mm^3) παρατηρήθηκε στο 32,6% των ασθενών και στο 21,8 % των κύκλων θεραπείας. Δεν έχει παρατηρηθεί περίπτωση σοβαρής θρομβοπενίας (< 50.000 κύτταρα/ mm^3).

Έχει αναφερθεί μία περίπτωση περιφερικής θρομβοπενίας με συνοδό παραγωγή αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων κατά την εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή

παρακολούθηση της σχέσης οφέλους – κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας, με δόσεις έως το διπλάσιο περίπου της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης, οι οποίες ενδέχεται να αποβούν θανατηφόρες. Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν σοβαρή ουδετεροπενία και σοβαρή διάρροια. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την ιρινοτεκάνη. Θα πρέπει να χορηγηθεί η μέγιστη δυνατή υποστηρικτική θεραπεία προκειμένου να αποτραπεί η αφυδάτωση λόγω διάρροιας και να αντιμετωπιστούν τυχόν λοιμώδεις επιπλοκές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική Κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες

Κωδικός ATC: L01XX19

Πειραματικά δεδομένα

Η ιρινοτεκάνη είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο της καμπτοθεκίνης. Αποτελεί αντινεοπλασματικό παράγοντα που δρα ως ειδικός αναστολέας της DNA τοποϊσομεράσης τύπου I. Στους περισσότερους ιστούς μεταβολίζεται από καρβοξυλεστεράσες προς SN-38, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι είναι δραστικότερο από την ιρινοτεκάνη έναντι της κεκαθαρμένης τοποϊσομεράσης τύπου I και πιο κυτταροτοξικό από την ιρινοτεκάνη έναντι αρκετών καρκινικών σειρών ανθρώπου και ποντικού. Η αναστολή της DNA τοποϊσομεράσης τύπου I από την ιρινοτεκάνη ή το SN-38 επάγει την εμφάνιση απλών σχάσεων μονών ελίκων του DNA, και αυτές οι σχάσεις αναστέλλουν την πρόοδο της διχάλας αντιγραφής του DNA και είναι υπεύθυνες για την κυτταροτοξικότητα. Αυτή η κυτταροτοξική δράση έχει βρεθεί ότι είναι χρονο-εξαρτώμενη και ειδική για τη φάση S του κυτταρικού κύκλου.

In vitro, η ιρινοτεκάνη και το SN-38 δεν αναγνωρίζονται σε σημαντικό βαθμό από τη γλυκοπρωτεΐνη P (MDR), και η ιρινοτεκάνη ασκεί κυτταροτοξική δράση ενάντια σε κυτταρικές γραμμές ανθεκτικές στη δοξορουβικίνη και τη βινβλαστίνη.

Επιπλέον, η ιρινοτεκάνη έχει ευρεία αντινεοπλασματική δράση *in vivo* έναντι μοντέλων όγκων ποντικού (αδενοκαρκίνωμα παγκρεατικού πόρου P03, μαστικό αδενοκαρκίνωμα MA16/C, αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου C38 και C51) καθώς και έναντι ξενομοσχευμάτων ανθρώπου (αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου Co-4, μαστικό αδενοκαρκίνωμα MX-1, αδενοκαρκινώματα του στομάχου ST-15 και SC-16). Η ιρινοτεκάνη είναι δραστική έναντι όγκων που εκφράζουν τη γλυκοπρωτεΐνη P (MDR) (λευχαιμίες P388 ανθεκτικές στη δοξορουβικίνη και τη βινκριστίνη).

Εκτός από την αντινεοπλασματική δράση της ιρινοτεκάνης, η σημαντικότερη φαρμακολογική δράση της ιρινοτεκάνης είναι η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης.

Κλινικά στοιχεία

Ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής του μεταστατικού ορθοκολικού καρκινώματος

Περισσότεροι από 980 ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, στους οποίους προηγούμενη θεραπεία με 5-FU δεν ήταν επιτυχής, εγγράφηκαν σε κλινικές μελέτες φάσης II/III, στο χρονοδιάγραμμα δοσολογίας κάθε 3 εβδομάδες. Η αποτελεσματικότητα της ιρινοτεκάνης αξιολογήθηκε σε 765 ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με 5-FU, κατά την χρονική στιγμή που έγινε εισαγωγή στη μελέτη.

	Φάση III					
	Ιρινοτεκάνη έναντι βέλτιστης υποστηρικτικής περίθαλψης (ΒΥΠ)			Ιρινοτεκάνη έναντι 5-FU		
	Ιρινοτεκάνη	ΒΥΠ	Τιμές p	Ιρινοτεκάνη	5-FU	Τιμές p
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη στους 6 μήνες (%)	Δ/Ε	Δ/Ε	p=0,0001	33,5	26,7	p=0,03
Επιβίωση στους 12 μήνες (%)	36,2	13,8		44,8	32,4	p=0,0351
Διάμεση επιβίωση (μήνες)	9,2	6,5	p=0,0001	10,8	8,5	p=0,0351

Δ/Ε: Δεν εφαρμόζεται

Σε μελέτες φάσης II, οι οποίες διεξήχθησαν σε 455 ασθενείς ακολουθώντας το δοσολογικό σχήμα των 3 εβδομάδων, η επιβίωση χωρίς νόσο στους 6 μήνες ήταν 30% και ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 9 μήνες. Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου ήταν 18 εβδομάδες.

Επιπλέον, μη συγκριτικές μελέτες φάσης II διεξήχθησαν σε 304 ασθενείς με εβδομαδιαία χορήγηση μιας δόσης 125 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών επί 4 συνεχόμενες εβδομάδες, ακολουθούμενες από μια περίοδο διακοπής διάρκειας 2 εβδομάδων. Στις μελέτες αυτές, ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της εξέλιξης ήταν 17 εβδομάδες και ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 10 μήνες. Παρόμοιο προφίλ ασφάλειας παρατηρήθηκε με το εβδομαδιαίο χρονοδιάγραμμα δοσολογίας σε 193 ασθενείς, με αρχική δόση τα 125 mg/m², σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα των 3 εβδομάδων. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης υδαρούς κένωσης ήταν η ημέρα 11.

Στα πλαίσια συνδυαστικής θεραπείας για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού ορθοκολικού καρκινώματος.

Στα πλαίσια συνδυασμένης θεραπείας με φυλλινικό οξύ και 5-φθοριοουρακίλη

Μια μελέτη φάσης III διεξήχθη με 385 ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο που λάμβαναν θεραπεία πρώτης γραμμής, με χορήγηση θεραπείας είτε κάθε 2 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2) είτε κάθε εβδομάδα. Στο δοσολογικό σχήμα των 2 εβδομάδων, την πρώτη ημέρα, η χορήγηση ιρινοτεκάνης στη δόση των 180 mg/m² μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ακολουθήθηκε από έγχυση FA (200 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών) και 5-FU (400 mg/m² με ενδοφλέβια bolus έγχυση, ακολουθούμενη από 600 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 22 ωρών). Την ημέρα 2 χορηγήθηκε FA και 5-FU στις ίδιες δόσεις και με το ίδιο σχήμα. Στο εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα, η χορήγηση ιρινοτεκάνης στη δόση των 80 mg/m² ακολουθήθηκε από έγχυση FA (500 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών) και στη συνέχεια από 5-FU (2300 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 24 ωρών) επί 6 εβδομάδες.

Στη δοκιμή συνδυαστικής θεραπείας με τα 2 σχήματα που περιγράφηκαν παραπάνω, η αποτελεσματικότητα της ιρινοτεκάνης αξιολογήθηκε σε 198 ασθενείς:

	Συνδυαστικά σχήματα (n=198)		Εβδομαδιαίο σχήμα (n=50)		Δοσολογικό σχήμα δύο εβδομάδων (n=148)	
	Ιριν. +5-FU/FA	5-FU/FA	Ιριν. +5-FU/FA	5-FU/FA	Ιριν. +5-FU/FA	5-FU/FA
Ποσοστό ανταπόκρισης (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
Τιμή p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Διάρμεσος χρόνος έως την εξέλιξη (μήνες)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Τιμή p	p < 0,001		Μ.Σ.		P = 0,001	
Διάρμεση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Τιμή p	Μ.Σ.		p=0,043		Μ.Σ.	
Διάρμεση διάρκεια ανταπόκρισης και σταθεροποίησης (μήνες)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Τιμή p	p < 0,001		Μ.Σ.		p = 0,003	
Διάρμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας (μήνες)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Τιμή p	p=0,0014		Μ.Σ.		p < 0,001	
Διάρμεση επιβίωση (μήνες)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Τιμή p	p=0,028		Μ.Σ.		p = 0,041	

Ιριν.: ιρινοτεκάνη

5-FU: 5-φθοριοουρακίλη

FA: φυλλινικό οξύ

Μ.Σ. μη σημαντική

*: σύμφωνα με την ανάλυση πληθυσμού του πρωτοκόλλου

Στο εβδομαδιαίο σχήμα, η επίπτωση σοβαρής διάρροιας ήταν 44,4% στους ασθενείς που έλαβαν ιρινοτεκάνη σε συνδυασμό με 5-FU/FA και 25,6% στους ασθενείς που έλαβαν 5-FU/FA μόνο. Η επίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας (αριθμός ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/mm³) ήταν 5,8% στους ασθενείς που έλαβαν ιρινοτεκάνη σε συνδυασμό με 5-FU/FA και 2,4% στους ασθενείς που έλαβαν 5-FU/FA μόνο.

Επιπλέον, ο διάμεσος χρόνος έως την οριστική επιδείνωση της κατάστασης ικανότητας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα που έλαβε ιρινοτεκάνη σε συνδυασμό με 5-FU/FA απ' ότι στην ομάδα που έλαβε 5-FU/FA μόνο ($p=0,046$).

Η ποιότητα της ζωής αξιολογήθηκε σε αυτήν τη μελέτη φάσης III με χρήση του ερωτηματολογίου EORTC QLQ-C30. Ο χρόνος έως την οριστική επιδείνωση ήταν σταθερά μεγαλύτερος στις ομάδες της ιρινοτεκάνης. Η γενική κατάσταση υγείας/ποιότητα ζωής ήταν ελαφρά καλύτερη στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας με ιρινοτεκάνη, αν και όχι σημαντικά, πράγμα που υποδεικνύει ότι η αποτελεσματικότητα της ιρινοτεκάνης σε συνδυαστική θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί χωρίς να επηρεαστεί η ποιότητα ζωής.

Στα πλαίσια συνδυαστικής θεραπείας με την κετουξιμάβη

EMR 62 202-013: Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο συνέκρινε τη συνδυαστική θεραπεία με κετουξιμάβη και ιρινοτεκάνη συν έγχυση με 5-φθοριουρακίλη / φυλλινικό οξύ (5-FU/FA) (599 ασθενείς) με το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα χωρίς κετουξιμάβη (599 ασθενείς). Η αναλογία των ασθενών με όγκους άγριου τύπου KRAS από τον αξιολογήσιμο για KRAS πληθυσμό ασθενών ήταν το 64%.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη περιγράφονται περιληπτικά στον πίνακα που ακολουθεί:

	Συνολικός πληθυσμός		Πληθυσμός με KRAS άγριου τύπου	
Μεταβλητή / στατιστική	Κετουξιμάβη συν FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Κετουξιμάβη συν FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% CI)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6 , 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
Τιμή p	0,0038		0,0025	
PFS				
Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501 , 0,934)	
Τιμή p	0,0479		0,0167	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, FOLFIRI = ιρινοτεκάνη συν έγχυση με 5-FU/FA, ORR = αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση ή με μερική ανταπόκριση), PFS = χρόνος επιβίωσης άνευ εξέλιξης

Σε συνδυασμό με την κετουξιμάβη έπειτα από αποτυχία κυτταροτοξικής θεραπείας που περιλαμβάνει ιρινοτεκάνη.

Η αποτελεσματικότητα της κετουξιμάβης σε συνδυασμό με την ιρινοτεκάνη μελετήθηκε μέσα από δύο κλινικές μελέτες. 356 συνολικά ασθενείς με ορθοκολικό μεταστατικό καρκίνο που εκφράζει τον υποδοχέα Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (Epidermal Growth Factor

Receptor, EGFR) στους οποίους είχε πρόσφατα αποτύχει κυτταροτοξική θεραπεία που περιελάμβανε ιρινοτεκάνη και οι οποίοι είχαν μια ελάχιστη φυσική κατάσταση στην κλίμακα Karnofsky της τάξης του 60 %, αλλά που η πλειοψηφία τους είχε φυσική κατάσταση στην κλίμακα Karnofsky ≥ 80 %, έλαβαν τη συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή.

EMR 62 202-007: Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη συνέκρινε το συνδυασμό της κετουξιμάβης και της ιρινοτεκάνης (218 ασθενείς) με την κετουξιμάβη ως μονοθεραπεία (111 ασθενείς).

IMCL CP02-9923: Αυτή η ανοιχτή, μονήρους σκέλους μελέτη, μελέτησε τη συνδυασμένη θεραπεία σε 138 ασθενείς.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Μελέτη	n	ORR		DCR		PFS (μήνες)		OS (μήνες)	
		n[%]	95 % CI	n[%]	95 % CI	Διάμεση	95 % CI	Διάμεσος	95 % CI
Κετουξιμάβη + ιρινοτεκάνη									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8 , 4,3	8,6	7,6 , 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6 , 4,1	8,4	7,2 , 10,3
Κετουξιμάβη									
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
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DCR = ποσοστό ελέγχου της νόσου (ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση, με μερική ανταπόκριση ή με σταθεροποίηση της νόσου για τουλάχιστον 6 εβδομάδες), ORR = αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση ή με μερική ανταπόκριση), OS = συνολικός χρόνος επιβίωσης , PFS = επιβίωση άνευ εξέλιξης									

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της κετουξιμάβης με την ιρινοτεκάνη υπερέιχε της μονοθεραπείας με κετουξιμάβη, ως προς τη συχνότητα της αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) και επιβίωση άνευ εξέλιξης (PFS). Κατά την τυχαιοποιημένη μελέτη, δεν καταδείχτηκαν δράσεις επί της συνολικής επιβίωσης (σχετικός κίνδυνος 0,91, $p = 0,48$).

Σε συνδυασμένη θεραπεία με τη μπεβασιζουμάβη

Μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III , ελεγχόμενη με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία (active controlled) αξιολόγησε την μπεβασιζουμάβη σε συνδυασμό με το σχήμα ιρινοτεκάνη/5-FU/FA ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού (μελέτη AVF2107g). Η προσθήκη της μπεβασιζουμάβης στο συνδυασμό ιρινοτεκάνη/5-FU/FA είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά σημαντική αύξηση στη συνολική επιβίωση. Κλινικό όφελος, όπως αυτό μετράται βάσει της συνολικής επιβίωσης, παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υπο-ομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ορίστηκαν βάσει της ηλικίας, του φύλου, της φυσικής κατάστασης, του εντοπισμού του πρωτεύοντος όγκου, του αριθμού των προσβεβλημένων οργάνων και της χρονικής διάρκειας της μεταστατικής φάσης της νόσου. Ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη

Χαρακτηριστικών Προϊόντος της μεβασιζουμάβης. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης AVF2107g συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

	Σκέλος 1 Ιρινοτεκάνη/5-FU/ FA/ placebo	Σκέλος 2 Ιρινοτεκάνη/ 5-FU/ FA/ μεβασιζουμάβη ^α
Αριθμός ασθενών	411	402
Συνολική επιβίωση		
Διάμεσος χρόνος [μήνες]	15,6	20,3
95 % Διάστημα εμπιστοσύνης	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Σχετικός κίνδυνος ^β		0,660
τιμή p		0,00004
Επιβίωση άνευ εξέλιξης		
Διάμεσος χρόνος [μήνες]	6,2	10,6
Σχετικός κίνδυνος ^β		0,54
τιμή p		< 0,0001
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης		
Συχνότητα [%]	34,8	44,8
95 % Διάστημα εμπιστοσύνης	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
τιμή p		0,0036
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Μέσος χρόνος [μήνες]	7,1	10,4
25 – 75 Ποσοστιμόριο (Percentile) [μήνες]	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0
^α 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες,, ^β Σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου		

Σε συνδυασμένη θεραπεία με καπεσιταβίνη

Τα δεδομένα που έχουν προκύψει από μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη φάσης III (CAIRO) υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης με εναρκτήρια δόση τα 1000 mg/m² για 2 εβδομάδες ανά 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. 820 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε διαδοχική θεραπεία (n = 410) ή συνδυασμένη θεραπεία (n = 410). Την διαδοχική θεραπεία συνιστούσαν η θεραπεία πρώτης γραμμής με την καπεσιταβίνη (1250 mg/m² δις ημερησίως για 14 ημέρες), η θεραπεία δεύτερης γραμμής με ιρινοτεκάνη (350 mg/m² την ημέρα 1) και η συνδυαστική θεραπεία τρίτης γραμμής με καπεσιταβίνη (1000 mg/m² δις ημερησίως για 14 ημέρες) μαζί με οξαλιπλατίνη (130 mg/m² την ημέρα 1). Την συνδυασμένη θεραπεία συνιστούσαν η θεραπεία πρώτης γραμμής με την καπεσιταβίνη (1000 mg/m² δις ημερησίως για 14 ημέρες) σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη (250 mg /m² την ημέρα 1) (XELIRI) και θεραπεία δεύτερης γραμμής με καπεσιταβίνη (1000 mg/m² δις ημερησίως για 14 ημέρες) συν οξαλιπλατίνη (130 mg/m² την ημέρα 1). Όλοι οι κύκλοι της θεραπείας χορηγήθηκαν με παρεμβολή μεσοδιαστημάτων των 3 εβδομάδων. Στη θεραπεία πρώτης γραμμής η διάμεση τιμή της επιβίωσης άνευ εξέλιξης στον πληθυσμό προοριζόμενο για θεραπεία ήταν 5,8 μήνες (95%CI, 5,1-6,2 μήνες) για τη μονοθεραπεία με καπεσιταβίνη και 7,8 μήνες (95% CI, 7,0-8,3 μήνες) για την θεραπεία XELIRI (p = 0,0002).

Τα δεδομένα που προέκυψαν από μια ενδιάμεση ανάλυση (interim analysis) μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, μελέτης φάσης II (AIO KRK 0604) υποστηρίζουν τη χρήση της καπεσιταβίνης με εναρκτήρια δόση τα 800 mg/m² επί 2 εβδομάδες ανά 3 εβδομάδες, σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη και μπεβασιζουμάβη ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με μεταστατικό ορθολοκολικό καρκίνο. 115 τυχαιοποιημένοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη (XELIRI) και μπεβασιζουμάβη: καπεσιταβίνη (800 mg/m² δις ημερησίως επί δύο εβδομάδες ακολουθούμενη από 7-ήμερη περίοδο ανάπαυσης), ιρινοτεκάνη (200 mg/m² χορηγούμενη ως μια έγχυση χρονικής διάρκειας 30 λεπτών την ημέρα 1 ανά 3 εβδομάδες) και μπεβασιζουμάβη (7,5 mg/kg χορηγούμενη ως έγχυση χρονικής διάρκειας 30 έως 90 λεπτών την ημέρα 1 ανά 3 εβδομάδες. 118 τυχαιοποιημένοι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με οξαλιπλατίνη συν μπεβασιζουμάβη: καπεσιταβίνη (1000 mg/m² δις ημερησίως επί δύο εβδομάδες ακολουθούμενη από 7-ήμερη περίοδο ανάπαυσης), οξαλιπλατίνη (130 mg/m² χορηγούμενη ως 2-ωρη έγχυση την ημέρα 1 ανά 3 εβδομάδες) και μπεβασιζουμάβη (7,5 mg/kg χορηγούμενη ως έγχυση χρονικής διάρκειας 30 έως 90 λεπτών την ημέρα 1 ανά 3 εβδομάδες). Η επιβίωση άνευ εξέλιξης της νόσου έπειτα από 6 μήνες στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας ήταν 80% (XELIRI συν μπεβασιζουμάβη) έναντι 74 % (XELOX συν μπεβασιζουμάβη). Το ποσοστό της συνολικής ανταπόκρισης (πλήρης ανταπόκριση συν μερική ανταπόκριση) ήταν 45 % (XELOX συν μπεβασιζουμάβη) έναντι 47 % (XELIRI συν μπεβασιζουμάβη).

Φαρμακοκινητικά / Φαρμακοδυναμικά δεδομένα

Η ένταση των σημαντικών τοξικών επιδράσεων που εμφανίζονται με την ιρινοτεκάνη (π.χ. διάρροια και ουδετεροπενία) σχετίζεται με την έκθεση (AUC, εμβαδό κάτω από την καμπύλη) στο μητρικό φάρμακο και το μεταβολίτη SN-38. Στη μονοθεραπεία, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έντασης της αιματολογικής τοξικότητας (μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και των ουδετερόφιλων στο κατώτατο σημείο) ή της έντασης της διάρροιας και των τιμών AUC τόσο της ιρινοτεκάνης όσο και του μεταβολίτη SN-38.

Ασθενείς με μειωμένη UGT1A1 δραστηριότητα:

Η διφωσφορική ουριδινό-γλυκουρονοσυλική τρανσφεράση (UGT1A1) εμπλέκεται στη μεταβολική απενεργοποίηση του SN-38, του ενεργού μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης σε ανενεργό γλουκορονίδιο του SN-38 (SN-38G). Το γονίδιο UGT1A1 είναι εξαιρετικά πολυμορφικό, έχοντας ως αποτέλεσμα ποικίλες μεταβολικές ικανότητες μεταξύ των ατόμων. Μια συγκεκριμένη παραλλαγή του γονιδίου UGT1A1 περιλαμβάνει έναν πολυμορφισμό στον υποκινητή, γνωστό ως παραλλαγή του UGT1A1*28. Η παραλλαγή αυτή και άλλες συγγενείς ελλείψεις στην έκφραση UGT1A1 (όπως το σύνδρομο Crigler-Najjar και το σύνδρομο Gilbert) σχετίζονται με μειωμένη ενεργότητα αυτού του ενζύμου. Δεδομένα από μια μετα-ανάλυση δείχνουν ότι τα άτομα με σύνδρομο Crigler-Najjar (τύποι 1 και 2) ή αυτοί που είναι ομόζυγοι στο αλληλόμορφο γονίδιο UGT1A1*28 (σύνδρομο Gilbert) βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αιματολογικής τοξικότητας (βαθμοί 3 και 4) κατόπιν χορήγησης ιρινοτεκάνης σε μέτριες ή υψηλές δόσεις (>150 mg/m²). Δεν εδραιώθηκε σχέση μεταξύ του UGT1A1 γονοτύπου και της εμφάνισης διάρροιας, προκαλούμενη από την ιρινοτεκάνη.

Στους ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ότι είναι ομόζυγοι στο UGT1A1*28 πρέπει να χορηγείται η συνήθης συνιστώμενη δόση έναρξης ιρινοτεκάνης. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αιματολογικές τοξικότητες. Πρέπει να εξετάζεται μειωμένη δόση έναρξης ιρινοτεκάνης για ασθενείς που έχουν πρότερη εμπειρία αιματολογικής τοξικότητας με προηγούμενη θεραπεία. Η ακριβής μείωση της δόσης έναρξης σε αυτόν το πληθυσμό ασθενών δεν έχει εδραιωθεί και οποιεσδήποτε επακόλουθες τροποποιήσεις της

δοσολογίας πρέπει να βασίζονται στην ανοχή του ασθενούς στη θεραπεία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επί του παρόντος, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα ώστε να αποφασιστεί η κλινική χρησιμότητα του γονοτύπου UGT1A1.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μια μελέτη φάσης I με 60 ασθενείς με δοσολογικό σχήμα ενδοφλέβιας έγχυσης 100 έως 750 mg/m² διάρκειας 30 λεπτών, μια φορά κάθε τρεις εβδομάδες, η ιρινοτεκάνη κατέδειξε διφασική ή τριφασική αποβολή. Η μέση κάθαρση στο πλάσμα ήταν 15 l/h/m² και ο όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση (Vdss) ήταν 157 l/m². Ο μέσος χρόνος ημιζωής στο πλάσμα, για την πρώτη φάση του τριφασικού μοντέλου, ήταν 12 λεπτά, για τη δεύτερη φάση ήταν 2,5 ώρες και ο χρόνος ημιζωής της τελικής φάσης ήταν 14,2 ώρες. Το SN-38 κατέδειξε διφασική αποβολή με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής στην τελική φάση 13,8 ώρες. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις ιρινοτεκάνης και SN-38 στο πλάσμα, που παρατηρήθηκαν στο τέλος της έγχυσης της συνιστώμενης δόσης των 350 mg/m², ήταν 7,7 µg/ml και 56 ng/ml, αντίστοιχα, και το μέσο εμβαδό κάτω από τις τιμές της καμπύλης (AUC) ήταν 34 µg.h/ml και 451 ng.h/ml, αντίστοιχα. Γενικά παρατηρείται μεγάλη διακύμανση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μεταξύ διαφορετικών ατόμων ως προς το SN-38.

Πραγματοποιήθηκε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση για την ιρινοτεκάνη σε 148 ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διάφορα χρονοδιαγράμματα και σε διάφορες δόσεις, σε δοκιμές φάσης II. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν με βάση ένα μοντέλο τριών διαμερισμάτων ήταν παρόμοιες με τις παραμέτρους που παρατηρήθηκαν σε μελέτες φάσης I. Όλες οι μελέτες έδειξαν ότι η έκθεση στην ιρινοτεκάνη (CPT-11) ή το SN-38 αυξάνεται ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση CPT-11. Η φαρμακοκινητική τους συμπεριφορά είναι ανεξάρτητη από τον αριθμό των προηγούμενων κύκλων και από το χρονοδιάγραμμα χορήγησης.

In vitro, η δέσμευση της ιρινοτεκάνης και του SN-38 σε πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 65% και 95%, αντίστοιχα.

Μελέτες ισορροπίας μάζας και μεταβολισμού, που πραγματοποιήθηκαν με φάρμακο σημειασμένο με 14-C, έδειξαν ότι πάνω από το 50% μιας ενδοφλέβιας χορηγούμενης δόσης ιρινοτεκάνης αποβάλλεται σε μορφή αμετάβλητου φαρμάκου, το 33% αποβάλλεται με τα κόπρανα, κυρίως μέσω της χολής, και το 22 % με τα ούρα.

Το 12 % της δόσης, τουλάχιστον, ακολουθεί δύο μεταβολικές οδούς:

- Υδρόλυση που διαμεσολαβείται από καρβοξυλεστεράσες προς δραστικό μεταβολίτη SN-38. Το SN-38, το οποίο αποβάλλεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης και απεκκρίνεται στη συνέχεια με τη χολική και τη νεφρική οδό (λιγότερο από το 0,5 % της δόσης ιρινοτεκάνης). Το γλυκουρονίδιο του SN-38 πιθανόν να υδρολύεται κατόπιν στο έντερο.
- Οξειδωση που προάγεται από τα ένζυμα του CYP3A και οδηγεί στη διάνοιξη του εξωτερικού δακτυλίου πιπεριδίνης με σχηματισμό παραγώγου αμινοπεντανοϊκού οξέος (PCA) και παραγώγου πρωτοταγούς αμίνης (NPC) (βλ. την παράγραφο 4.5).

Στο πλάσμα, η κύρια μορφή είναι η αμετάβλητη ιρινοτεκάνη, ακολουθούμενη από το APC, το γλυκουρονίδιο του SN-38 και τέλος το SN-38. Μόνον το SN-38 έχει σημαντική κυτταροτοξική δράση.

Η κάθαρση της ιρινοτεκάνης μειώνεται κατά 40% περίπου σε ασθενείς με χολερυθριναιμία μεταξύ 1,5 και 3 φορές υψηλότερη από το ανώτατο όριο των φυσιολογικών τιμών. Στους ασθενείς αυτούς, δόση ιρινοτεκάνης 200 mg/m² οδηγεί σε έκθεση φαρμάκου στο πλάσμα συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται με δόση 350 mg/m² σε καρκινοπαθείς με φυσιολογικές ηπατικές παραμέτρους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχει αποδειχθεί ότι η ιρινοτεκάνη και το SN-38 είναι μεταλλαξιογόνα *in vitro*, στη δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε κύτταρα CHO, καθώς και στη δοκιμασία μικροπυρήνων *in vivo* σε ποντικούς. Ωστόσο, αποδείχθηκε ότι δεν έχουν καμία μεταλλαξιογόνο δράση στη δοκιμασία Ames.

Σε επίμυες που έλαβαν τη μέγιστη δόση των 150 mg/m² (λιγότερο από το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο) μία φορά την εβδομάδα επί 13 εβδομάδες, δεν αναφέρθηκε η εμφάνιση όγκων σχετιζόμενων με τη θεραπεία εντός 91 εβδομάδων ύστερα από τη θεραπεία.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας μεμονωμένης και επαναλαμβανόμενης δόσης σε ποντικούς, επίμυες και σκύλους. Οι κυριότερες τοξικές δράσεις παρατηρήθηκαν στο λεμφικό και στο αιμοποιητικό σύστημα. Στους σκύλους αναφέρθηκε όψιμη διάρροια που σχετίζεται με ατροφία και εστιακή νέκρωση του εντερικού βλεννογόνου. Παρατηρήθηκε επίσης αλωπεκία στους σκύλους. Η σοβαρότητα αυτών των δράσεων ήταν δοσοεξαρτώμενη και αναστρέψιμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σορβιτόλη (E420)

Γαλακτικό οξύ (E270)

Υδροξείδιο νατρίου και/ή υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Ενέσιμο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Η διάρκεια ζωής των μη-ανοιγμένων φιαλιδίων είναι 3 έτη.

Μόλις ανοιχτούν, τα φιαλίδια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως καθώς δεν περιέχουν αντιβακτηριακά συντηρητικά.

Σταθερότητα μετά την αραιώση:

Έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα του προϊόντος σε μορφή έτοιμη για χρήση σε διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%) και χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) επί 72 ώρες σε θερμοκρασία 2-8° C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης σε μορφή έτοιμη για χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη

και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8° C, εκτός εάν η αραίωση πραγματοποιήθηκε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στο εξωτερικό κουτί. Να μην τα καταψύχετε.
Τα φιαλίδια υδροχλωρικής ιρινοτεκάνης, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να προστατεύονται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. την παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- 2 ml σε Onco-Tain[®] τύπου 1 από καφέ γυαλί, που φέρει ένα ελαστικό πώμα από φθοροβουτύλιο με την εσωτερική πλευρά επικαλυμμένη με τετραφθοροαιθυλένιο (Teflon).
- 5 ml σε Onco-Tain[®] τύπου 1 από καφέ γυαλί, που φέρει ένα ελαστικό πώμα από φθοροβουτύλιο με την εσωτερική πλευρά επικαλυμμένη με τετραφθοροαιθυλένιο (Teflon).
- 25 ml σε Onco-Tain[®] τύπου 1 από καφέ γυαλί, που φέρει ένα ελαστικό πώμα από φθοροβουτύλιο με την εσωτερική πλευρά επικαλυμμένη με τετραφθοροαιθυλένιο (Teflon).

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το Onco-Tain[®] είναι το εξωτερικό σύστημα προστασίας του φιαλιδίου και είναι ιδιοκτησία της Hospira.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χρήση. Για μία μόνο χρήση. Κάθε μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί.

Η εμφάνιση του προϊόντος μετά την αραίωση είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα, χωρίς καμία ορατή ουσία.

Όπως ισχύει και για άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, η παρασκευή και ο χειρισμός των διαλυμάτων έγχυσης της ιρινοτεκάνης πρέπει να γίνεται με προσοχή. Απαιτείται η χρήση προστατευτικών γυαλιών, μάσκας και γαντιών.

Οι έγκυες γυναίκες δε θα πρέπει να χειρίζονται κυτταροτοξικά.

Εάν ένα πυκνό διάλυμα ή ένα διάλυμα προς έγχυση ιρινοτεκάνης έλθει σε επαφή με το δέρμα, πρέπει να εκπλυθεί αμέσως και σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Εάν ένα πυκνό διάλυμα ή ένα διάλυμα προς έγχυση ιρινοτεκάνης έλθει σε επαφή με βλεννογόνους, πρέπει να εκπλυθεί αμέσως με νερό.

Παρασκευή της ενδοφλέβιας έγχυσης. Όπως ισχύει και για άλλα εγχυόμενα φάρμακα, η έγχυση της ιρινοτεκάνης πρέπει να παρασκευάζεται με χρήση άσηπτης τεχνικής (βλ. την παράγραφο 6.3).

Εάν παρατηρηθεί ίζημα στα φιαλίδια ή στο διάλυμα προς έγχυση, το προϊόν πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις τοπικές τυπικές διαδικασίες απόρριψης κυτταροτοξικών παραγόντων.

Με άσηπτη τεχνική, αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα πυκνού διαλύματος ιρινοτεκάνης από τη σύριγγα με μια βαθμονομημένη σύριγγα και εγχύστε την σε ασκό ή φιάλη έγχυσης των 250 ml που περιέχει είτε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Το διάλυμα προς έγχυση θα πρέπει κατόπιν να αναμειχθεί μέσω περιστροφής με το χέρι.

Απόρριψη: Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την αραίωση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές διαδικασίες που ισχύουν για την απόρριψη κυτταροτοξικών παραγόντων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 243
154 51, Νέο Ψυχικό
Τηλ.: 210 6785800
Fax: 210 6785971

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 90641/24-11-2016
Κύπρος: 19637

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα: 24/11/2016
Κύπρος: 11/11/2004

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 01/2019