

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CAMPTO 20mg/ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το πυκνό διάλυμα περιέχει 20 mg/ml irinotecan hydrochloride, trihydrate (που ισοδυναμούν με 17,33 mg/ml irinotecan). Τα φιαλίδια του CAMPTO περιέχουν 40 mg, 100 mg ή 300 mg irinotecan hydrochloride, trihydrate. Για τα περιεχόμενα έκδοχα, βλέπε παράγραφο «Κατάλογος με τα έκδοχα».

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CAMPTO ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο κολορθικό καρκίνο:

- σε συνδυασμό με 5-fluorouracil και folinic acid για τους ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για προχωρημένη νόσο,
- ως μονοθεραπεία για τους ασθενείς στους οποίους απέτυχε καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή που περιελάμβανε 5-fluorouracil.

Το CAMPTO σε συνδυασμό με cetuximab ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό κολορθικό καρκίνο ο οποίος εκφράζει τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και είναι φυσικού τύπου (wild type) ως προς το KRAS οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο ή μετά από αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας η οποία συμπεριελάμβανε το irinotecan (παρακαλώ βλ. 5.1).

Το CAMPTO σε συνδυασμό με 5-fluoracil, folinic acid και bevacizumab ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με μεταστατικό κολορθικό καρκίνο.

Το CAMPTO σε συνδυασμό με capecitabine με ή χωρίς bevacizumab ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με μεταστατικό κολορθικό καρκίνο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Μόνο για ενήλικες. Το διάλυμα προς έγχυση CAMPTO θα πρέπει να εγχύεται σε περιφερική ή κεντρική φλέβα.

Συνιστώμενη δοσολογία:

Κατά τη μονοθεραπεία (για τους ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία):

Η συνιστώμενη δοσολογία του CAMPTO είναι 350 mg/m², χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας

30 έως 90 λεπτών, κάθε 3 εβδομάδες (βλ. «Οδηγίες χρήσεως/χειρισμού» και «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού (για τους ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία):
 Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CAMPTO σε συνδυασμό με 5-fluorouracil (5FU) και folinic acid (FA) αξιολογήθηκαν κατά το σχήμα που ακολουθεί (βλ. «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»):

- CAMPTO και 5FU/FA σε σχήμα χορήγησης κάθε-2-εβδομάδες
 Η συνιστώμενη δόση του CAMPTO είναι 180 mg/m² χορηγούμενη άπαξ κάθε 2 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 έως 90 λεπτών, ακολουθούμενη από την έγχυση folinic acid και 5-fluorouracil.

Για τη δοσολογία και τον τρόπο συγχορήγησης του cetuximab, αναφερθείτε στις πληροφορίες που αφορούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Συνήθως, χορηγείται η ίδια δόση irinotecan, με αυτή που είχε χρησιμοποιηθεί στους τελευταίους κύκλους του προηγούμενου δοσολογικού σχήματος που περιείχε irinotecan. Η irinotecan δεν πρέπει να χορηγείται σε διάστημα μικρότερο από 1 ώρα, μετά το τέλος της έγχυσης του cetuximab.

Για το δοσολογικό σχήμα και τον τρόπο χορήγησης του bevacizumab, αναφερθείτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος bevacizumab.

Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης του συνδυασμού με capecitabine, παρακαλώ ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 και αναφερθείτε στις ανάλογες παραγράφους, στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος capecitabine.

Τροποποιήσεις της δοσολογίας:

Το CAMPTO θα πρέπει να χορηγείται έπειτα από την κατάλληλη αποκατάσταση όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών σε βαθμό 0 ή 1 της κλίμακας NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) και αφού η διάρροια που σχετίζεται με τη θεραπεία έχει ξεπεραστεί πλήρως.

Στην αρχή της επόμενης έγχυσης θεραπείας, οι δόσεις του CAMPTO και της 5FU, όπου ισχύει, θα πρέπει να μειώνονται ανάλογα με τη χειρότερη ένταση των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν κατά την προηγούμενη έγχυση. Η χορήγηση της θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει για 1 έως 2 εβδομάδες, προκειμένου να επιτραπεί η αποκατάσταση των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη θεραπεία.

Για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι δόσεις του CAMPTO και/ή της 5FU θα πρέπει να ελαττώνονται κατά 15-20%, όπου εφαρμόζεται:

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

Οι συστάσεις για τροποποιήσεις της δοσολογίας του cetuximab, κατά τη συγχορήγηση με irinotecan, θα πρέπει να ακολουθούνται σύμφωνα με τις πληροφορίες που αφορούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αναφερθείτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος bevacizumab για τροποποιήσεις του δοσολογικού σχήματος του bevacizumab όταν χορηγείται σε συνδυασμό με CAMPTO/5FU/FA. Στο συνδυασμό με capecitabine, συνιστάται μία μείωση της δόσης έναρξης του capecitabine, σε 800mg/m², δύο φορές ημερησίως, για ασθενείς 65 ετών ή άνω, σύμφωνα με την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος του capecitabine. Αναφερθείτε, επίσης, στις συστάσεις για τροποποιήσεις της δοσολογίας για το δοσολογικό σχήμα συνδυασμού που παρατίθεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος capecitabine.

Διάρκεια της θεραπείας:

Η θεραπεία με το CAMPTO θα πρέπει να συνεχισθεί μέχρι να σημειωθεί αντικειμενική πρόοδος της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Ειδικές κατηγορίες ασθενών:

Ασθενείς με Ηπατική Ανεπάρκεια: Κατά τη μονοθεραπεία: Η αρχική δόση του CAMPTO θα πρέπει να καθορίζεται από τα επίπεδα της χολερυθρίνης στο αίμα (ως και τρεις φορές μεγαλύτερα της ανώτερης φυσιολογικής τιμής [ΑΦΤ]) σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας ≤ 2 . Σε αυτούς τους ασθενείς με υπερχολερυθριναιμία και χρόνο προθρομβίνης μεγαλύτερο από 50%, μειώνεται η κάθαρση της irinotecan (βλ. «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες») και γι' αυτό είναι αυξημένος ο κίνδυνος τοξικότητας από το αιμοποιητικό. Επομένως σε αυτή την κατηγορία των ασθενών θα πρέπει να πραγματοποιούνται εβδομαδιαίως εξετάσεις αίματος.

- Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης μέχρι 1,5 φορά της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ΑΦΤ), η συνιστώμενη δόση CAMPTO είναι 350 mg/m²,
- Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης που κυμαίνονται από 1,5 έως 3 φορές της ΑΦΤ, η συνιστώμενη δόση CAMPTO είναι 200 mg/m²,
- Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης πάνω από το 3πλάσιο της ΑΦΤ, δεν πρέπει να χορηγείται το CAMPTO (βλ. «Αντενδείξεις» και «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά τους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγείται θεραπεία συνδυασμού με CAMPTO.

Ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια: Δεν συνιστάται η χορήγηση του CAMPTO σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, επειδή δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε αυτή την κατηγορία ασθενών (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση» και «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

Ηλικιωμένοι: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους. Ωστόσο η επιλογή της δοσολογίας γι' αυτή την κατηγορία πληθυσμού θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά, εξαιτίας της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης μειωμένων βιολογικών λειτουργιών. Αυτή η κατηγορία πληθυσμού χρειάζεται πιο στενή παρακολούθηση (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

4.3 Αντενδείξεις

- Χρόνια φλεγμονή του εντέρου και/ή απόφραξη του εντέρου (βλ. «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην irinotecan hydrochloride trihydrate ή σε ένα από τα έκδοχα του CAMPTO.
- Εγκυμοσύνη και γαλουχία (βλ. παραγράφους «Κύηση και γαλουχία» και «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Τιμές χολερυθρίνης > 3 φορές από την ανώτερη φυσιολογική τιμή (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Βαριά ανεπάρκεια του μυελού των οστών.
- Κατάσταση ικανότητας κατά WHO > 2.
- Συγχορήγηση με St John's Wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο) (βλ παράγραφο 4.5).

Για επιπλέον αντενδείξεις του cetuximab ή του bevacizumab ή του capecitabine, αναφερθείτε στις πληροφορίες που αφορούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση του CAMPTO θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες ειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού εξειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής θεραπείας.

Δεδομένης της φύσης και της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθυμητών ενεργειών, το CAMPTO θα πρέπει να συνταγογραφείται στις ακόλουθες περιπτώσεις μόνο όταν το αναμενόμενο όφελος έχει εκτιμηθεί σε σχέση με τους ενδεχόμενους κινδύνους:

- σε ασθενείς που παρουσιάζουν κάποιο παράγοντα κινδύνου, ιδιαίτερα σε εκείνους με κατάσταση ικανότητας κατά WHO = 2.
- στις ελάχιστες εκείνες περιπτώσεις όπου οι ασθενείς θεωρείται απίθανο να συμμορφωθούν με τις οδηγίες όσον αφορά την αντιμετώπιση των ανεπιθυμητών ενεργειών (ανάγκη για άμεση και παρατεταμένη αντιδιαρροϊκή θεραπεία σε συνδυασμό με λήψη μεγάλων ποσοτήτων υγρών κατά την εμφάνιση της όψιμης διάρροιας). Γι' αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αυστηρή νοσοκομειακή επίβλεψη.

Όταν το CAMPTO χορηγείται ως μονοθεραπεία, συνήθως συνταγογραφείται με το δοσολογικό σχήμα κάθε-3-εβδομάδες. Ωστόσο το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα (βλ. «Φαρμακολογικές ιδιότητες») μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική λύση για τους ασθενείς που χρειάζονται στενότερη παρακολούθηση ή που διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο βαριάς ουδετεροπενίας.

Όψιμη διάρροια

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τον κίνδυνο εμφάνισης όψιμης διάρροιας σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών μετά από τη χορήγηση του CAMPTO και οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από τον επόμενο κύκλο χορήγησης. Κατά τη μονοθεραπεία, ο μέσος χρόνος εμφάνισης της πρώτης υδαρούς κένωσης ήταν η 5η ημέρα μετά την έγχυση του CAMPTO. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώσουν ταχέως τον ιατρό τους για την εμφάνισή της και να αρχίσουν αμέσως την κατάλληλη θεραπεία.

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο διάρροιας είναι εκείνοι που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ακτινοθεραπεία κοιλίας/πυέλου, εκείνοι με υπερλευκοκυττάρωση εξ αρχής, εκείνοι με κατάσταση ικανότητας ≥ 2 και οι γυναίκες. Εάν δεν αντιμετωπισθεί κατάλληλα η διάρροια μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή, ειδικά σε ασθενείς που είναι ταυτόχρονα ουδετεροπενικοί.

Αμέσως μόλις εμφανιστεί η πρώτη υδαρής κένωση, ο ασθενής θα πρέπει να αρχίσει να πίνει μεγάλες ποσότητες ροφημάτων που περιέχουν ηλεκτρολύτες και να αρχίσει αμέσως κατάλληλη αντιδιαρροϊκή θεραπεία. Η αντιδιαρροϊκή θεραπεία θα συνταγογραφηθεί από το τμήμα που χορήγησε το CAMPTO. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο οι ασθενείς θα πρέπει να προμηθευτούν τα συνταγογραφημένα φάρμακα, ώστε να μπορούν να αντιμετωπίσουν τη διάρροια, μόλις εμφανισθεί. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να ενημερώσουν τον ιατρό τους ή το τμήμα που χορήγησε το CAMPTO για το πότε/εάν εμφανισθεί η διάρροια.

Η τρέχουσα συνιστώμενη αντιδιαρροϊκή θεραπεία συνιστάται από χορήγηση υψηλών δόσεων loperamide (4 mg για την πρώτη λήψη και μετά 2 mg κάθε 2 ώρες). Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί για 12 ώρες μετά την εμφάνιση της τελευταίας υδαρούς κένωσης και δεν θα πρέπει να τροποποιηθεί. Σε καμία περίπτωση η loperamide δεν θα πρέπει να χορηγηθεί για περισσότερο από 48 συνεχείς ώρες, σε αυτές τις δόσεις, λόγω του κινδύνου εμφάνισης παραλυτικού ειλεού και ούτε για λιγότερο από 12 ώρες.

Όταν η διάρροια συνδέεται με βαριά ουδετεροπενία (αριθμός ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/ mm^3), επιπλέον της αντιδιαρροϊκής θεραπείας, θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτικώς αντιβιοτική θεραπεία ευρέος φάσματος.

Επιπρόσθετα της αντιβιοτικής θεραπείας, συνιστάται εισαγωγή στο νοσοκομείο για την αντιμετώπιση της διάρροιας στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Διάρροια η οποία συνδέεται με πυρετό,
- Βαριά διάρροια (η οποία απαιτεί την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών),
- Διάρροια η οποία παραμένει πέραν των 48 ωρών μετά από την έναρξη της χορήγησης υψηλών δόσεων loperamide.

Η loperamide δεν πρέπει να χορηγείται προφυλακτικά, ούτε και στους ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν όψιμη διάρροια σε προηγούμενους κύκλους χορήγησης.

Στους ασθενείς που εμφάνισαν βαριά διάρροια, συνιστάται η ελάττωση της δόσης στους επόμενους κύκλους χορήγησης (βλ. παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»).

Αιματολογία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CAMPTO θα πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος κάθε εβδομάδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι του κινδύνου της εμφάνισης ουδετεροπενίας και της σημασίας του πυρετού. Η εμπύρετη ουδετεροπενία (θερμοκρασία > 38 °C και αριθμός ουδετεροφίλων ≤ 1000 κύτταρα/ mm^3) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επειγόντως σε νοσοκομείο με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος.

Για τους ασθενείς που παρουσίασαν βαριά αιματολογική τοξικότητα, συνιστάται η ελάττωση της δόσης για την επόμενη χορήγηση (βλ. παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»). Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων και αιματολογικής τοξικότητας σε ασθενείς με βαριά διάρροια. Στους ασθενείς με σοβαρή διάρροια θα πρέπει να πραγματοποιούνται γενικές εξετάσεις αίματος.

Ηπατική ανεπάρκεια

Εξετάσεις για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατά την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε κύκλο.

Εξετάσεις αίματος θα πρέπει να πραγματοποιούνται εβδομαδιαίως σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης από 1,5 έως 3 φορές μεγαλύτερες της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ΑΦΤ) λόγω της μειωμένης κάθαρσης της irinotecan (βλ. παράγραφο «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες») και του κατά συνέπεια αυξημένου κινδύνου τοξικότητας του αίματος σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.

Για ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης μεγαλύτερες από το 3πλάσιο της ΑΦΤ (βλ. παράγραφο «Αντενδείξεις»).

ΝΑΥΤΙΑ ΚΑΙ ΕΜΕΤΟΣ

Πριν από κάθε χορήγηση CAMPTO συνιστάται προφυλακτική αγωγή με αντιεμετικά. Ναυτία και έμετος έχουν αναφερθεί συχνά. Οι ασθενείς με έμετο που συνδέεται με όψιμη διάρροια, θα πρέπει να νοσηλεύονται, για να υποβληθούν σε θεραπεία όσο το δυνατόν συντομότερα.

Οξύ χολινεργικό σύνδρομο

Εάν εμφανιστεί οξύ χολινεργικό σύνδρομο (που καθορίζεται ως πρώιμη διάρροια και διάφορα άλλα συμπτώματα, όπως: εφίδρωση, κοιλιακά άλγη, δακρύρροια, μύση και σιελόρροια), θα πρέπει να χορηγηθεί θειϊκή ατροπίνη (0,25 mg υποδορίως), εκτός εάν αντενδείκνυται κλινικώς (βλ. «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που πάσχουν από άσθμα. Σε ασθενείς με οξύ και βαρύ χολινεργικό σύνδρομο, η χρήση της θειϊκής ατροπίνης συνιστάται προφυλακτικά κατά τη χορήγηση των επόμενων δόσεων του CAMPTO.

ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η εμφάνιση διάμεσης πνευμονοπάθειας με τη μορφή πνευμονικών διηθήσεων, είναι ασυνήθης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με irinotecan. Η διάμεση πνευμονοπάθεια μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον θάνατο.

Στους παράγοντες κινδύνου οι οποίοι είναι πιθανό να συνδέονται με την ανάπτυξη πνευμονικών διηθήσεων διάμεσης πνευμονοπάθειας περιλαμβάνεται η χρήση πνευμονοτοξικών φαρμάκων, η ακτινοθεραπεία και οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες .

Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση αναπνευστικών συμπτωμάτων πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με irinotecan.

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ

Λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας ύπαρξης μειωμένων βιολογικών λειτουργιών, ιδιαιτέρως της ηπατικής λειτουργίας, στους ηλικιωμένους ασθενείς, η επιλογή της χορηγούμενης δόσης CAMPTO σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»).

Ασθενείς με απόφραξη εντέρου

Αυτοί οι ασθενείς δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με CAMPTO, μέχρι την αποκατάσταση της απόφραξης του εντέρου (βλ. «Αντενδείξεις»).

Ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε αυτή την κατηγορία πληθυσμού (βλ. «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» και «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

Άλλες περιπτώσεις

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει σορβιτόλη και επομένως είναι ακατάλληλο για χορήγηση σε όσους εμφανίζουν κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη. Σπάνιες περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, υπότασης ή κυκλοφορικής ανεπάρκειας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με επεισόδια αφυδάτωσης συνδεδεμένα με διάρροια και/ή έμετο ή σηψαιμία.

Αντισυλληπτικά μέτρα θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά από την παύση της θεραπείας.

Η συγχορήγηση της irinotecan με έναν ισχυρό αναστολέα (π.χ. κετοκοναζόλη) ή επαγωγέα [π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, St John's Wort (Υπερικό/Βαλσαμόχορτο)] του κυτοχρώματος CYP3A4 ενδέχεται να αλλοιώσει το μεταβολισμό της irinotecan και θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αλληλεπίδραση μεταξύ της irinotecan και νευρομυϊκών αποκλειστών δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το CAMPTO έχει αντιχολινεστερασική δράση, και επομένως τα φάρμακα με αντιχολινεστερασική δράση

μπορεί να παρατείνουν το νευρομυϊκό αποκλεισμό του suxamethonium και μπορεί να ανταγωνιστούν τη νευρομυοαποκλειστική δράση των μη αποπολωτικών φαρμάκων.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων τα οποία επάγουν το CYP3A (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη) οδηγεί σε μειωμένη έκθεση στην irinotecan, στο SN-38 και στο γλυκουρονίδιο του SN-38 και σε μειωμένες φαρμακοδυναμικές δράσεις. Η επίδραση αυτών των αντιεπιληπτικών φαρμάκων απεικονίζεται με μείωση της AUC του SN-38 και του SN-38G κατά 50% ή και περισσότερο. Επιπλέον της επαγωγής των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 3A, η αυξημένη γλυκουρονιδίωση και η αυξημένη χολική απέκκριση μπορεί να συντελέσει στη μείωση της έκθεσης στην irinotecan και στους μεταβολίτες της.

Μια μελέτη έδειξε ότι η συγχορήγηση της κετοκοναζόλης είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της AUC του APC κατά 87% και αύξηση της AUC του SN-38 κατά 109% σε σύγκριση με τις τιμές οι οποίες παρατηρούνται όταν η irinotecan χορηγείται μόνη της.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν συγχρόνως φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν (π.χ. κετοκοναζόλη) ή επάγουν (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη) το μεταβολισμό των φαρμάκων από το κυτόχρωμα P450 3A4. Ταυτόχρονη χορήγηση της irinotecan με έναν αναστολέα/επαγωγέα αυτής της μεταβολικής οδού μπορεί να αλλοιώσει το μεταβολισμό της irinotecan και πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μικρή φαρμακοκινητική μελέτη (n = 5), στην οποία συγχορηγήθηκαν 350 mg/m² irinotecan με 900 mg St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), παρατηρήθηκε 42% μείωση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του ενεργού μεταβολίτη της irinotecan SN-38.

Το St. John's Wort (Υπερικό /Βαλσαμόχορτο) μειώνει τα επίπεδα του SN-38 στο πλάσμα. Συνεπώς, το St. John's Wort (Υπερικό /Βαλσαμόχορτο) δεν θα πρέπει να χορηγείται με irinotecan (βλ. παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της irinotecan δεν μεταβάλλεται κατά τη συγχορήγηση του 5-fluorouracil/folinic acid στη θεραπεία συνδυασμού.

Δεν έχει αποδειχθεί ότι το προφίλ ασφαλείας της irinotecan επηρεάζεται από το cetuximab ή αντιστρόφως.

Σε μία μελέτη, οι συγκεντρώσεις της irinotecan ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που έλαβαν μόνο CAMPTO/5FU/FA καθώς και συνδυασμό CAMPTO/5FU/FA με bevacizumab. Οι συγκεντρώσεις του SN-38, του ενεργού μεταβολίτη της irinotecan, αναλύθηκαν σε μία υποομάδα ασθενών (κατά προσέγγιση 30 ανά ομάδα θεραπείας). Οι συγκεντρώσεις του SN-38 ήταν κατά μέσο όρο 33% υψηλότερες σε ασθενείς που έλαβαν CAMPTO/5FU/FA σε συνδυασμό με bevacizumab σε σύγκριση με CAMPTO/5FU/FA μόνο. Λόγω των μεγάλων διαφορών μεταξύ των ασθενών και της περιορισμένης δειγματοληψίας, δεν είναι βέβαιο εάν η παρατηρούμενη αύξηση στα επίπεδα του SN-38 οφείλεται στο bevacizumab. Υπήρξε μία μικρή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούσαν στη διάρροια και τη λευκοπενία. Αναφέρθηκαν περισσότερες περιπτώσεις μείωσης της δόσης της irinotecan σε ασθενείς που έλαβαν CAMPTO/5FU/FA σε συνδυασμό με bevacizumab.

Σε ασθενείς που ανέπτυξαν σοβαρή διάρροια, λευκοπενία ή ουδετεροπενία με το συνδυασμό bevacizumab και irinotecan θα πρέπει να γίνονται τροποποιήσεις της δοσολογίας όπως περιγράφονται στην παράγραφο 4.2, «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης».

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Δεν υπάρχουν πληροφορίες όσον αφορά στη χορήγηση του CAMPTO σε εγκύους γυναίκες.

Έχει δειχθεί ότι το CAMPTO έχει εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση στα κουνέλια και τους αρουραίους. Γι' αυτό το CAMPTO δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο «Αντενδείξεις» και «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης:

Θα πρέπει να συστήνεται στις γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης και λαμβάνουν CAMPTO να αποφύγουν την κύηση και να ενημερώσουν αμέσως το θεράποντα ιατρό τους, εφόσον διαπιστωθεί (βλ. παραγράφους «Αντενδείξεις» και «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Γαλουχία:

Η ¹⁴C-irinotecan ανιχνεύθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζαν. Δεν είναι γνωστό, αν η irinotecan απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Κατά συνέπεια, εξαιτίας του ενδεχόμενου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό που θηλάζει, η γαλουχία θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CAMPTO (βλ. παράγραφο «Αντενδείξεις»).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για το ενδεχόμενο εμφάνισης ζάλης ή οπτικών διαταραχών μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση του CAMPTO και να τους συστήνεται να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανές, εάν εμφανισθούν αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, αφορούν το irinotecan. Δεν έχει αποδειχθεί ότι το προφίλ ασφαλείας του irinotecan επηρεάζεται από το cetuximab ή αντιστρόφως. Σε συνδυασμό με το cetuximab, αναφέρθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονται με το cetuximab (όπως αιμοειδές εξάνθημα 88%). Για πληροφορίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το συνδυασμό με cetuximab, αναφερθείτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Επομένως, αναφερθείτε στις πληροφορίες του προϊόντος cetuximab.

Για πληροφορίες σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες από το συνδυασμό με bevacizumab, αναφερθείτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος bevacizumab.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με το φάρμακο, αναφέρθηκαν σε ασθενείς κατά τη θεραπεία με capecitabine σε συνδυασμό με irinotecan, συμπληρωματικά αυτών που εμφανίσθηκαν κατά τη μονοθεραπεία με capecitabine ή που εμφανίσθηκαν σε μεγαλύτερη ομαδοποιημένη συχνότητα, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με capecitabine, συμπεριλαμβάνουν: *Πολύ συχνές, ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με το φάρμακο, όλων των βαθμών:* θρόμβωση/εμβολή. *Συχνές, ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με το φάρμακο, όλων των βαθμών:* αντίδραση υπερευαισθησίας, καρδιακή ισχαιμία/έμφρακτο. *Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με το φάρμακο, βαθμού 3 και βαθμού 4:* εμπύρετη ουδετεροπενία. Για πλήρεις πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του capecitabine, αναφερθείτε στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος capecitabine.

Βαθμού 3 και Βαθμού 4 ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με το φάρμακο, αναφέρθηκαν σε ασθενείς σε θεραπεία με capecitabine σε συνδυασμό με irinotecan και bevacizumab, συμπληρωματικά αυτών που εμφανίσθηκαν κατά τη μονοθεραπεία με capecitabine ή που εμφανίσθηκαν σε μεγαλύτερη ομαδοποιημένη συχνότητα, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με capecitabine, συμπεριλαμβάνουν: *Συχνές, βαθμού 3 και βαθμού 4, ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετιζόμενες με το φάρμακο:* ουδετεροπενία, θρόμβωση/εμβολή, υπέρταση και καρδιακή ισχαιμία/έμφρακτο. Για πλήρεις πληροφορίες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του capecitabine και του bevacizumab, αναφερθείτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος capecitabine και του bevacizumab.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που θεωρείται, ότι είναι δυνατόν ή πιθανόν να συνδέονται με τη χορήγηση του CAMPTO αναφέρθηκαν από 765 ασθενείς με τη συνιστώμενη δόση των 350 mg/m², κατά τη μονοθεραπεία και από 145 ασθενείς που έλαβαν CAMPTO σε συνδυασμό με 5FU/FA κατά το σχήμα χορήγησης κάθε-2-εβδομάδες, στη συνιστώμενη δόση 180 mg/m².

Γαστρεντερικές διαταραχές

Όψιμη διάρροια

Η διάρροια (που εμφανίζεται πέραν των 24 ωρών μετά από τη χορήγηση) αποτελεί μια μορφή δοσο-περιοριστικής τοξικότητας του CAMPTO.

Κατά τη μονοθεραπεία:

Σοβαρή διάρροια παρατηρήθηκε στο 20% των ασθενών οι οποίοι ακολουθούν τις οδηγίες για την αντιμετώπιση της διάρροιας. Στο 14% των αξιολογήσιμων κύκλων εμφανίστηκε σοβαρή διάρροια. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης της πρώτης υδαρούς κένωσης ήταν την 5η ημέρα μετά την έγχυση του CAMPTO.

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

Σοβαρή διάρροια παρατηρήθηκε στο 13,1% των ασθενών οι οποίοι ακολουθούν τις οδηγίες για την αντιμετώπιση της διάρροιας. Στο 3,9% των αξιολογήσιμων κύκλων εμφανίστηκε σοβαρή διάρροια.

Έχουν αναφερθεί ασυνήθιστες περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, μια από τις οποίες έχει τεκμηριωθεί βακτηριολογικά (*Clostridium difficile*).

Ναυτία και έμετος

Κατά τη μονοθεραπεία:

Η ναυτία και ο έμετος ήταν βαριάς μορφής στο 10% περίπου των ασθενών οι οποίοι ελάμβαναν θεραπευτικώς αντιεμετικά.

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

Παρατηρήθηκε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ναυτίας και εμέτου (2,1% και 2,8% των ασθενών, αντιστοίχως).

Αφυδάτωση

Έχουν αναφερθεί επεισόδια αφυδάτωσης συνήθως συνδεδεμένα με διάρροια ή/και έμετο.

Ασυνήθεις περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, υπότασης ή καρδιο-κυκλοφορικής ανεπάρκειας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με επεισόδια αφυδάτωσης συνδεδεμένα με διάρροια ή/και έμετο.

Άλλες γαστρεντερικές διαταραχές

Παρατηρήθηκε δυσκοιλιότητα σχετιζόμενη με το CAMPTO και/ή την loperamide με την εξής αναλογία:

- στη μονοθεραπεία : σε λιγότερο από το 10% των ασθενών
- στη θεραπεία συνδυασμού: 3,4% των ασθενών.

Ασυνήθεις περιπτώσεις εντερικής απόφραξης, ειλεού, αιμορραγίας εκ του γαστρεντερικού και σπάνιες περιπτώσεις κολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της τυφλίτιδας, της ισχαιμικής και της ελκώδους κολίτιδας έχουν αναφερθεί. Επίσης έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις διάτρησης του εντέρου. Άλλες ήπιες αντιδράσεις περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος και βλεννογονίτιδα. Σπάνιες περιπτώσεις συμπτωματικής και ασυμπτωματικής παγκρεατίτιδας συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με irinotecan.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Η ουδετεροπενία αποτελεί μορφή δοσο-περιοριστικής τοξικότητας. Η ουδετεροπενία ήταν αναστρέψιμη και μη αθροιστική. Ο μέσος (median) αριθμός ημερών μέχρι την εμφάνιση του ναδύρ ήταν 8 ημέρες

ανεξαρτήτως του αν χορηγήθηκε μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού.

Κατά τη μονοθεραπεία:

Παρατηρήθηκε ουδετεροπενία στο 78,7% των ασθενών και ήταν βαριά (αριθμός ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm³) στο 22,6% των ασθενών. Από τους αξιολογήσιμους κύκλους το 18% παρουσίασε αριθμό ουδετεροφίλων μικρότερο από 1000 κύτταρα/mm³ εκ των οποίων το 7,6% με αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm³.

Πλήρης ανάκαμψη επιτυγχάνετο συνήθως μέχρι την 22η ημέρα.

Πυρετός με βαριά ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 6,2% των ασθενών και στο 1,7% των κύκλων.

Λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 10,3% περίπου των ασθενών (2,5% των κύκλων) και συνδέονταν με βαριά ουδετεροπενία στο 5,3% περίπου των ασθενών (1,1% των κύκλων) και οδήγησαν σε θάνατο σε 2 περιπτώσεις.

Αναφέρθηκε αναιμία στο 58,7% περίπου των ασθενών (8% με αιμοσφαιρίνη < 8 g/dl και 0,9% με αιμοσφαιρίνη < 6,5 g/dl).

Θρομβοπενία (< 100,000 κύτταρα/mm³) παρατηρήθηκε στο 7,4% των ασθενών και στο 1,8% των κύκλων με 0,9% με αριθμό αιμοπεταλίων ≤ 50.000 κύτταρα/mm³ και στο 0,2% των κύκλων.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν ανάκαμψη μέχρι την 22η ημέρα.

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

Ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 82,5% των ασθενών και ήταν βαριά (αριθμός ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm³) στο 9,8% των ασθενών.

Από τους αξιολογήσιμους κύκλους, το 67,3% παρουσίασε αριθμό ουδετεροφίλων μικρότερο από 1000 κύτταρα/mm³ εκ των οποίων το 2,7% με αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm³.

Πλήρης ανάκαμψη επιτυγχάνετο συνήθως εντός 7-8 ημερών.

Πυρετός με βαριά ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 3,4% των ασθενών και στο 0,9% των κύκλων.

Λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 2% περίπου των ασθενών (0,5% των κύκλων) και συνδέονταν με βαριά ουδετεροπενία στο 2,1% περίπου των ασθενών (0,5% των κύκλων) και οδήγησαν σε θάνατο σε 1 περίπτωση.

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

Θρομβοπενία (< 100,000 κύτταρα/mm³) παρατηρήθηκε στο 32,6% των ασθενών και στο 21,8% των κύκλων. Δεν παρατηρήθηκε βαριά θρομβοπενία (<50.000 κύτταρα/mm³).

Μια περίπτωση περιφερειακής θρομβοπενίας με αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα αναφέρθηκε κατά τη μετεγκριτική εμπειρία.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΙΤΩΣΕΙΣ

Σπάνιες περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, υπότασης ή καρδιο-κυκλοφορικής ανεπάρκειας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σηψαιμία.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΣΗΜΕΙΟ ΕΓΧΥΣΗΣ

Οξύ χολινεργικό σύνδρομο

Βαρύ παροδικό οξύ χολινεργικό σύνδρομο παρατηρήθηκε στο 9% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία και στο 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού. Τα κύρια συμπτώματα προσδιορίστηκαν ως πρώιμη διάρροια και διάφορα άλλα συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα, υπόταση, αγγειοδιαστολή, εφίδρωση, ρίγη, κακουχία, ζάλη, οπτικές διαταραχές, μύση, δακρύρροια και αυξημένη σιελόρροια, τα οποία εμφανίζονταν κατά τη διάρκεια ή εντός των πρώτων 24 ωρών μετά την έγχυση του CAMPTO. Αυτά τα συμπτώματα εξαφανίστηκαν μετά από τη χορήγηση ατροπίνης (βλ. παράγραφο «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Η καταβολή ήταν βαριά σε λιγότερο από το 10% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία και στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού. Η αιτιολογική συσχέτιση με το CAMPTO δεν έχει σαφώς καθορισθεί. Πυρετός απουσία λοίμωξης χωρίς ταυτόχρονη βαριά ουδετεροπενία, παρατηρήθηκε στο 12%

των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία και στο 6,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού. Ήπιες αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης έχουν αναφερθεί, αν και δεν ήταν συχνές.

ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υπέρτασης κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά από αυτή.

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η εμφάνιση διάμεσης πνευμονοπάθειας με τη μορφή πνευμονικών διηθήσεων είναι ασυνήθης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με irinotecan.

Έχουν αναφερθεί πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως δύσπνοια (βλ.παράγραφο 4.4).

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΙΣΤΟΥ

Η αλωπεκία ήταν πολύ συχνή και αναστρέψιμη. Ήπιες δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί, αν και δεν ήταν συχνές.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις ήπιας αλλεργίας, οι οποίες δεν είναι συχνές, καθώς και σπάνιες περιπτώσεις αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος Έχουν αναφερθεί πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μυϊκή σύσπαση ή κράμπες και παραισθησία.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Κατά τη μονοθεραπεία παροδικές και ελαφρές έως μέτριες αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης ή της χολερυθρίνης του ορού παρατηρήθηκαν στο 9,2%, 8,1% και 1,8% των ασθενών, αντίστοιχα, με απουσία εξελισσόμενης μετάστασης του ήπατος.

Παροδική ελαφρή έως μέτρια αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό παρατηρήθηκε στο 7,3% των ασθενών.

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού παρατηρήθηκε παροδική αύξηση των τιμών στον ορό (βαθμοί 1 και 2) είτε της SGPT, της SGOT, της αλκαλικής φωσφατάσης ή της χολερυθρίνης σε αντίστοιχα ποσοστά ασθενών 15%, 11%, 11% και 10% με απουσία εξελισσόμενης μετάστασης του ήπατος. Παροδικός βαθμός 3 παρατηρήθηκε σε αντίστοιχα ποσοστά ασθενών 0%, 0%, 0% και 1%. Δεν παρατηρήθηκε βαθμός 4.

Πολύ σπάνια έχουν παρουσιασθεί αυξήσεις της αμυλάσης ή/και της λιπάσης.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις υποκαλιαιμίας και υπονατρίαμίας σχετιζόμενες κυρίως με διάρροια και έμετο.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μετά την κυκλοφορία του CAMPTO πολύ σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις παροδικών διαταραχών της ομιλίας που έχουν σχέση με την έγχυση του CAMPTO.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας σε δόσεις διπλάσιες περίπου της συνιστώμενης θεραπευτικής δόσης, οι οποίες μπορεί να αποβούν μοιραίες. Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν βαριά ουδετεροπενία και σοβαρής μορφής διάρροια. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για το CAMPTO. Θα πρέπει να εφαρμόζονται τα μέγιστα υποστηρικτικά μέτρα για την αποφυγή αφυδάτωσης λόγω της διάρροιας και να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά οποιεσδήποτε λοιμώδεις επιπλοκές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κυτταροστατικό, αναστολέας της τοποϊσομεράσης I. Κωδικός ATC: L01XX19

Πειραματικά δεδομένα

Η irinotecan είναι ένα ημι-συνθετικό παράγωγο της camptothecin. Είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας, ο οποίος δρα ως ειδικός αναστολέας της DNA τοποϊσομεράσης I. Μεταβολίζεται από την καρβοξυλεστεράση στους περισσότερους ιστούς προς SN-38, το οποίο βρέθηκε ότι είναι πιο δραστικό από την irinotecan επί της κεκαθαυμένης τοποϊσομεράσης I και πιο κυτταροτοξικό από το irinotecan έναντι αρκετών κυτταρικών σειρών όγκων σε ποντίκια και ανθρώπους. Η αναστολή της DNA τοποϊσομεράσης I από την irinotecan ή το SN-38 προκαλεί βλάβες των απλών ελίκων του DNA οι οποίες αναστέλλουν την αποσύζευξη αναπαραγωγής του DNA και είναι υπεύθυνες για την κυτταροτοξικότητα. Αυτή η κυτταροτοξική δράση αποδείχθηκε ότι είναι χρονο-εξαρτώμενη και ήταν ειδική στη φάση S. Διαπιστώθηκε *in vitro*, ότι η irinotecan και το SN-38 δεν ήταν σημαντικώς αναγνωρίσιμα από την P-glycoprotein^{MDR} και παρουσιάζει κυτταροτοξική δραστικότητα έναντι κυτταρικών σειρών ανθεκτικών στην doxorubicin και την vinblastine.

Επιπλέον, η irinotecan έχει ευρεία αντικαρκινική δραστικότητα *in vivo* έναντι μοντέλων όγκων ποντικών (PO3 αδενοκαρκίνωμα παγκρεατικού πόρου, MA16/C μαστικό αδενοκαρκίνωμα, C38 και C51 αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου) και σε ανθρώπινα ετερολόγων μοσχευμάτων (Co-4 αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, Mx-1 αδενοκαρκίνωμα του μαστού, ST-15 και SC-16 γαστρικά αδενοκαρκινώματα). Η irinotecan είναι επίσης δραστική επί όγκων που εκφράζουν την P-glycoprotein^{MDR} (vincristine- και doxorubicin- ανθεκτικές P 388 λευχαιμίες).

Εκτός της αντικαρκινικής δραστικότητας του CAMPTO η πιο σημαντική φαρμακολογική δράση της irinotecan είναι η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης.

Κλινικά δεδομένα

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού για τη θεραπεία πρώτης γραμμής μεταστατικού κολορθικού καρκίνου

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού με Folinic Acid και 5-Fluorouracil

Μια μελέτη φάσης III διεξήχθη σε 385 ασθενείς με μεταστατικό κολορθικό καρκίνο, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι έλαβαν είτε το κάθε-2-εβδομάδες δοσολογικό σχήμα (βλ. λήμμα «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης») είτε το εβδομαδιαίο. Στο δοσολογικό σχήμα κάθε-2-εβδομάδες, την ημέρα 1, τη χορήγηση 180 mg/m² CAMPTO άπαξ κάθε 2 εβδομάδες, ακολούθησε η έγχυση folinic acid (200 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών) και της 5-fluorouracil (400 mg/m² ως bolus ενδοφλέβια έγχυση και στη συνέχεια 600 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 22 ωρών). Την ημέρα 2, το folinic acid και η 5-fluorouracil χορηγήθηκαν στις ίδιες δόσεις με τα ίδια δοσολογικά σχήματα. Στο εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα, τη χορήγηση 80 mg/m² CAMPTO ακολούθησε η έγχυση folinic acid (500 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών) και μετά η 5-fluorouracil (2300 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 24 ωρών) για 6 εβδομάδες.

Κατά τη μελέτη της θεραπείας συνδυασμού και με τα δύο δοσολογικά σχήματα που περιγράφονται πιο πάνω, η αποτελεσματικότητα του CAMPTO αξιολογήθηκε σε 198 ασθενείς:

| Σχήματα συνδυασμού (n=198) | | Εβδομαδιαίο σχήμα (n=50) | | Σχήμα κάθε 2 εβδομάδες (n=148) | |
|----------------------------|--------|--------------------------|--------|--------------------------------|--------|
| CAMPTO | 5FU/FA | CAMPTO | 5FU/FA | CAMPTO | 5FU/FA |

| | | | | | | |
|---|----------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | +5FU/FA | | +5FU/FA | | +5FU/FA | |
| Ποσοστό ανταπόκρισης (%) τιμή p | 40,8* | 23,1* | 51,2* | 28,6* | 37,5* | 21,6* |
| | p<0,001 | | p=0,045 | | p=0,005 | |
| Μέσος χρόνος μέχρι την επιδείνωση (μήνες) τιμή p | 6,7 | 4,4 | 7,2 | 6,5 | 6,5 | 3,7 |
| | p<0,001 | | ΜΣ | | p=0,001 | |
| Μέση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες) τιμή p | 9,3 | 8,8 | 8,9 | 6,7 | 9,3 | 9,5 |
| | ΜΣ | | p=0,043 | | ΜΣ | |
| Μέση διάρκεια ανταπόκρισης και σταθεροποίησης (μήνες) τιμή p | 8,6 | 6,2 | 8,3 | 6,7 | 8,5 | 5,6 |
| | p<0,001 | | ΜΣ | | p=0,003 | |
| Μέσος χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας (μήνες) τιμή p | 5,3 | 3,8 | 5,4 | 5,0 | 5,1 | 3,0 |
| | p=0,0014 | | ΜΣ | | p<0,001 | |
| Μέση επιβίωση (μήνες) τιμή p | 16,8 | 14,0 | 19,2 | 14,1 | 15,6 | 13,0 |
| | p=0,028 | | ΜΣ | | p=0,041 | |

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinic acid

ΜΣ: Μη Σημαντικό

*: σύμφωνα με την ανάλυση του πληθυσμού του πρωτοκόλλου

Στο εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα η συχνότητα εμφάνισης της σοβαρής διάρροιας ήταν 44,4% για τους ασθενείς που έλαβαν CAMPTO σε συνδυασμό με 5FU/FA και 25,6% για τους ασθενείς που έλαβαν μόνο 5FU/FA. Η συχνότητα εμφάνισης της βαριάς ουδετεροπενίας (αριθμός ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm³) ήταν 5,8% για τους ασθενείς που έλαβαν CAMPTO σε συνδυασμό με 5FU/FA και 2,4% για τους ασθενείς που έλαβαν μόνο 5FU/FA.

Επιπλέον ο μέσος χρόνος (median time) μέχρι την εμφάνιση της οριστικής επιδείνωσης της κατάστασης (definitive deterioration performance status) ήταν σημαντικά παρατεταμένη για την ομάδα συνδυασμού του CAMPTO σε σχέση με την ομάδα που έλαβε μόνο 5FU/FA (p=0,046).

Η ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε σε αυτή τη μελέτη φάσης III με το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30. Ο χρόνος έως την οριστική επιδείνωση (definitive deterioration) σταθερά εμφανιζόταν αργότερα στις ομάδες του CAMPTO. Η εξέλιξη της Ολικής Κατάστασης Υγείας/Ποιότητας Ζωής (Global Health Status/Quality of Life) ήταν ελαφρά καλύτερη για την ομάδα συνδυασμού του CAMPTO αν και μη σημαντική, δεικνύοντας ότι η αποτελεσματικότητα του CAMPTO σε συνδυασμό μπορεί να επιτευχθεί χωρίς να

επιρεάσει την ποιότητα ζωής.

Κατά τη συνδυασμένη θεραπεία με bevacizumab

Σε μία ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, κλινική μελέτη φάσης III με συγκριτικό φάρμακο εκτιμήθηκε η bevacizumab σε συνδυασμό με CAMPTO/5FU/FA ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο (Μελέτη AVF2107g). Η προσθήκη του bevacizumab στο συνδυασμό CAMPTO/5FU/FA είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική αύξηση της ολικής επιβίωσης. Το κλινικό όφελος, όπως μετρήθηκε από την ολική επιβίωση, φάνηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών, περιλαμβανομένων εκείνων που ορίζονται με βάση την ηλικία, το φύλο, την κατάσταση ικανότητας, την εντόπιση του αρχικού όγκου, τον αριθμό των αναμεμειγμένων οργάνων και τη διάρκεια της μεταστατικής νόσου. Αναφερθείτε επίσης στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος bevacizumab. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης AVF2107g συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

| | AVF2107g | |
|--|--|--|
| | Ομάδα 1 CAMPTO/5FU/FA + Εικονικό φάρμακο | Ομάδα 2 CAMPTO/5FU/FA + Avastin ^a |
| Αριθμός ασθενών | 411 | 402 |
| Ολική επιβίωση | | |
| Διάμεσος χρόνος (μήνες) | 15,6 | 20,3 |
| 95% CI | 14,29-16,99 | 18,46-24,18 |
| Πηλίο κινδύνου ^b | | 0,660 |
| p-value | | 0,00004 |
| Ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση | | |
| Διάμεσος χρόνος (μήνες) | 6,2 | 10,6 |
| Πηλίο κινδύνου | | 0,54 |
| p-value | | <0,0001 |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης | | |
| Ποσοστό(%) | 34,8 | 44,8 |
| 95% CI | 30,2-39,6 | 39,9-49,8 |
| p-value | | 0,0036 |
| Διάρκεια ανταπόκρισης | | |
| Διάμεσος χρόνος (μήνες) | 7,1 | 10,4 |
| 25-75 εκατοστιαία σημεία (μήνες) | 4,7-11,8 | 6,7-15,0 |

^a5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^bΣχετίζεται με την ομάδα ελέγχου.

Κατά τη συνδυασμένη θεραπεία με cetuximab

EMR 62 202-013: Σε αυτή την τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό κολορθικό καρκίνο, οι οποίοι δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία για τη μεταστατική νόσο, έγινε σύγκριση του συνδυασμού του cetuximab και irinotecan, με έγχυση 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA), (599 ασθενείς) με το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα μόνο (599 ασθενείς). Από την αναλογία των ασθενών που αξιολογήθηκε ως προς το KRAS, η αναλογία των ασθενών με όγκους φυσικού τύπου (wild type) KRAS, αποτελούσε το 64%.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη, συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

| Μεταβλητή/στατιστικά | Συνολικός πληθυσμός | | KRAS wild-type πληθυσμός | |
|--|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|
| | Cetuximab και FOLFIRI (N=599) | FOLFIRI (N=599) | Cetuximab και FOLFIRI (N=172) | FOLFIRI (N=176) |
| ORR (Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης) | | | | |
| % (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) |
| p-value | | 0,0038 | | 0,0025 |
| PFS (Ελεύθερη Επιδείνωση Επιβίωση) | | | | |
| Πηλίκιο κινδύνου (95% CI) | | 0,85 (0,726, 0,998) | | 0,68 (0,501, 0,934) |
| p-value | | 0,0479 | | 0,0167 |

CI= διάστημα εμπιστοσύνης, FOLFIRI= irinotecan και 5-FU/FA, ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη ή μερική ανταπόκριση), PFS= διάστημα ελεύθερης επιδείνωσης επιβίωσης

Κατά τη συνδυασμένη θεραπεία με capecitabine

Δεδομένα από μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, μελέτη φάσης III, (CAIRO) υποστηρίζουν τη χρήση του capecitabine σε μία δόση έναρξης 1000mg/ m² για 2 εβδομάδες, κάθε 3 εβδομάδες, σε συνδυασμό με irinotecan για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό κολορθικό καρκίνο. 820 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, να λάβουν είτε διαδοχική θεραπεία (n=410) ή θεραπεία συνδυασμού (n=410). Η διαδοχική θεραπεία αποτελείτο από θεραπεία πρώτης γραμμής με capecitabine (1250mg/ m² δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες), θεραπεία δεύτερης γραμμής με irinotecan (350mg/ m² την ημέρα 1) και τρίτης γραμμής συνδυαστικά με capecitabine (1000mg/ m² δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες) με oxaliplatin (130mg/m² την ημέρα 1). Η θεραπεία συνδυασμού αποτελείτο από θεραπεία πρώτης γραμμής με

capecitabine (1000mg/m² δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες) συνδυασμένη με irinotecan (250mg/m² την ημέρα 1) (XELIRI) και θεραπεία δεύτερης γραμμής με capecitabine (1000mg/m² δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες) και oxaliplatin (130mg/m² την ημέρα 1). Όλοι οι κύκλοι θεραπείας χορηγήθηκαν σε διαστήματα 3 εβδομάδων. Στη θεραπεία πρώτης γραμμής η διάμεση ελεύθερη επιδείνωση επιβίωση στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία ήταν 5,8 μήνες (95%CI, 5,1-6,2 μήνες) για τη μονοθεραπεία με capecitabine και 7,8 μήνες (95% CI, 7,0-8,3 μήνες) για XELIRI (p=0,0002).

Δεδομένα από μία ενδιάμεση ανάλυση μίας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, ελεγχόμενης, μελέτης φάσης II (AIO KRK 0604) υποστηρίζουν τη χρήση capecitabine σε μία δόση έναρξης 800mg/ m² για 2 εβδομάδες, κάθε 3 εβδομάδες, σε συνδυασμό με bevacizumab για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με μεταστατικό κολορθικό καρκίνο. 115 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με capecitabine συνδυασμένη με irinotecan (XELIRI) και bevacizumab: capecitabine (800mg/m² δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από περίοδο διακοπής της θεραπείας 7 ημερών), irinotecan (200mg/m² ως έγχυση 30 λεπτών την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες) και bevacizumab (7,5mg/kg ως έγχυση από 30 έως 90 λεπτά την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες). Ένα σύνολο 118 ασθενών τυχαιοποιήθηκε σε θεραπεία με capecitabine (100mg/m² δύο φορές ημερησίως, για δύο εβδομάδες, ακολουθούμενη από περίοδο διακοπής της θεραπείας 7 ημερών), oxaliplatin (130mg/m² ως έγχυση 2 ωρών την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες) και bevacizumab (7,5mg/kg ως έγχυση από 30 έως 90 λεπτά την ημέρα 1, κάθε 3 εβδομάδες). Η ελεύθερη επιδείνωση επιβίωση στους 6 μήνες για τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία ήταν 80% για το XELIRI και bevacizumab έναντι 74% για το XELOX και bevacizumab. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (πλήρης ανταπόκριση και μερική ανταπόκριση) ήταν 45% (XELOX και bevacizumab) έναντι 47% (XELIRI και bevacizumab).

Κατά τη μονοθεραπεία για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής μεταστατικού κολορθικού καρκίνου:

Κλινικές μελέτες φάσης II/III διεξήχθησαν σε περισσότερους από 980 ασθενείς με μεταστατικό κολορθικό καρκίνο, σε δοσολογικό σχήμα κάθε 3 εβδομάδες, μετά από αποτυχία προηγούμενου σχήματος με 5-FU. Η αποτελεσματικότητα του CAMPTO αξιολογήθηκε σε 765 ασθενείς με τεκμηριωμένη πρόοδο της νόσου σε μελέτη εισόδου με 5FU.

| | Φάση III | | | | | |
|--|-------------------------------------|---------------------|----------|-------------------|-------|----------|
| | CAMPTO έναντι υποστηρικτικής αγωγής | | | CAMPTO έναντι 5FU | | |
| | CAMPTO | Υποστηρικτική αγωγή | τιμές p | CAMPTO | 5FU | τιμές p |
| | n=183 | n=90 | | n=127 | n=129 | |
| Ελεύθερη επιδείνωση επιβίωση στους 6 μήνες (%) | ΔΕ | ΔΕ | | 33,5 * | 26,7 | p=0,03 |
| Επιβίωση στους 12 μήνες (%) | 36,2 * | 13,8 | p=0,0001 | 44,8 * | 32,4 | p=0,0351 |
| Μέση επιβίωση (μήνες) | 9,2* | 6,5 | p=0,0001 | 10,8* | 8,5 | p=0,0351 |

ΔΕ : Δεν Εφαρμόζεται

*: Στατιστικώς σημαντική διαφορά

Στις μελέτες φάσης II, που διεξήχθησαν σε 455 ασθενείς με το δοσολογικό σχήμα κάθε-3-εβδομάδες, η ελεύθερη επιδείνωση επιβίωση (progression free survival) στους 6 μήνες ήταν 30% και η διάμεση επιβίωση (median survival) ήταν 9 μήνες. Ο μέσος χρόνος έως την επιδείνωση ήταν 18 εβδομάδες.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν μη συγκριτικές μελέτες φάσης II, σε 304 ασθενείς που έλαβαν το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα με δόση 125 mg/m² ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών, για 4 συνεχόμενες εβδομάδες, με ακόλουθο διάστημα διακοπής 2 εβδομάδες. Σ' αυτές τις μελέτες ο μέσος χρόνος μέχρι την επιδείνωση ήταν 17 εβδομάδες και ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 10 μήνες. Παρόμοιο προφίλ ασφαλείας παρατηρήθηκε σε 193 ασθενείς με το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα και αρχική δόση 125 mg/m² σε σχέση με το δοσολογικό σχήμα κάθε-3-εβδομάδες. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης της πρώτης υδαρούς κένωσης ήταν η 11η ημέρα.

Σε συνδυασμό με cetuximab μετά από αποτυχία προηγούμενης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία συμπεριλάμβανε το irinotecan

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του cetuximab με irinotecan μελετήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες. 356 ασθενείς με μεταστατικό κολορρικό καρκίνο που εκφράζει το EGFR, οι οποίοι είχαν αποτύχει σε πρόσφατη προηγούμενη κυτταροτοξική θεραπεία που συμπεριελάμβανε το irinotecan και είχαν ελάχιστο βαθμό γενικής κατάστασης κατά Karnofsky 60, αλλά η πλειοψηφία είχε βαθμό γενικής κατάστασης κατά Karnofsky ≥ 80 , έλαβαν τη θεραπεία συνδυασμού.

EMR 62 202-007: Σε αυτή την τυχαιοποιημένη μελέτη συγκρίθηκε ο συνδυασμός του cetuximab και του irinotecan (218 ασθενείς) με τη μονοθεραπεία cetuximab (111 ασθενείς).

IMCL CP02-9923: Σε αυτή την ανοιχτή μελέτη, ενός σκέλους, αξιολογήθηκε η θεραπεία συνδυασμού σε 138 ασθενείς.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των μελετών αυτών συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

| Μελέτη | N | ORR | | DCR | | PFS (μήνες) | | OS (μήνες) | |
|-------------------------------|-----|-----------|------------|------------|------------|-------------|----------|------------|-----------|
| | | n (%) | 95%CI | n (%) | 95%CI | Median | 95%CI | Median | 95%CI |
| Cetuximab + irinotecan | | | | | | | | | |
| EMR 62 202-007 | 218 | 50 (22,9) | 17,5, 29,1 | 121 (55,5) | 48,6, 62,2 | 4,1 | 2,8, 4,3 | 8,6 | 7,6, 9,6 |
| IMCL CP02-9923 | 138 | 21 (15,2) | 9,7, 22,3 | 84 (60, 9) | 52,2, 69,1 | 2,9 | 2,6, 4,1 | 8,4 | 7,2, 10,3 |
| Cetuximab | | | | | | | | | |
| EMR 62 202-007 | 111 | 12 (10,8) | 5,7, 18,1 | 36 (32,4) | 23,9, 42,0 | 1,5 | 1,4, 2,0 | 6,9 | 5,6, 9,1 |

CI= διάστημα εμπιστοσύνης, DCR=ποσοστό ανταπόκρισης της νόσου (ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση, ή σταθερή νόσο για τουλάχιστον 6 εβδομάδες), ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη αναπτόκριση ή μερική ανταπόκριση), OS= ολική επιβίωση, PFS=ελεύθερη επιδείνωση επιβίωση

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του cetuximab με irinotecan ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία του cetuximab, σχετικά με το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό ανταπόκρισης της νόσου (DCR) και την ελεύθερη επιδείνωση επιβίωση (PFS). Στην τυχαίοποιημένη μελέτη δεν υπήρξε όφελος ως προς την συνολική επιβίωση (πηλίκιο κινδύνου 0,91, $p=0,48$).

Φαρμακοκινητικά/Φαρμακοδυναμικά δεδομένα

Η ένταση των κυρίων τοξικών ανεπιθυμητών ενεργειών που σχετίζονται με τη χορήγηση του CAMPTO (π.χ. λευκοουδετεροπενία και διάρροια) συσχετίζεται με τον βαθμό έκθεσης (AUC) στο μητρικό φάρμακο και στο μεταβολίτη SN-38. Σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της αιματολογικής τοξικότητας (ελάττωση των λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετεροφίλων στο ναδίρ) ή της έντασης της διάρροιας και των τιμών AUC του irinotecan και του μεταβολίτη SN-38 κατά τη μονοθεραπεία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μια μελέτη φάσης I, όπου συμμετείχαν 60 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση το δοσολογικό σχήμα των 100 έως 750 mg/m² για 30 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες, η irinotecan κατέδειξε πρότυπο αποβολής σε δύο ή τρεις φάσεις. Η μέση κάθαρση στο πλάσμα ήταν 15 l/ώρα/m² και ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{ss}) ήταν 157 l/m². Ο μέσος χρόνος ημιζωής στο πλάσμα της πρώτης φάσης του τριφασικού μοντέλου ήταν 12 λεπτά, της δεύτερης φάσης ήταν 2,5 ώρες και ο χρόνος ημιζωής της τελικής φάσης ήταν 14,2 ώρες. Ο SN-38 κατέδειξε πρότυπο αποβολής σε δύο φάσεις με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής αποβολής 13,8 ώρες. Κατά το τέλος της έγχυσης με τη συνιστώμενη δόση των 350 mg/m², οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της irinotecan και του SN-38 στο πλάσμα ήταν 7,7 μg/ml και 56 ng/ml, αντίστοιχα ενώ οι μέσες τιμές επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν αντίστοιχα 34 μg.h/ml και 451 ng.h/ml. Μεγάλη διακύμανση στις τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων παρατηρήθηκε γενικά μεταξύ των ασθενών για το SN-38.

Μια φαρμακοκινητική ανάλυση σε πληθυσμό στον οποίο χορηγήθηκε irinotecan πραγματοποιήθηκε σε 148 ασθενείς με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με διάφορα θεραπευτικά σχήματα και σε διαφορετικές δόσεις στις μελέτες φάσης II. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι που υπολογίστηκαν με το μοντέλο τριπλής διαμερισματοποίησης ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν από τις μελέτες φάσης I. Από όλες τις μελέτες φάνηκε ότι η συγκέντρωση της irinotecan (CPT-11) και του SN-38 αυξάνεται αναλογικά με την χορηγούμενη δόση της CPT – 11. Η φαρμακοκινητική τους είναι ανεξάρτητη του αριθμού των προηγούμενων κύκλων και του σχήματος χορήγησης.

In vitro, η σύνδεση της irinotecan και του SN-38 με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 65% και 95%, αντίστοιχως.

Μελέτες ως προς το μεταβολισμό και το ισοζύγιο της μάζας με φάρμακο επισημασμένο με ¹⁴C έδειξαν ότι ποσοστό μεγαλύτερο από 50% της δόσεως irinotecan που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως απεκκρίθηκε ως αναλλοίωτη ουσία, ενώ 33% απεκκρίθηκε στα κόπρανα, κυρίως μέσω της χολής και 22% στα ούρα. Καθεμιά από τις δύο μεταβολικές οδούς σχετίζεται τουλάχιστον με το 12% της δόσης:

Υδρόλυση μέσω καρβοξυλεστερασών στον ενεργό μεταβολίτη SN-38.

Ο SN-38 απομακρύνεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης, και περαιτέρω μέσω χολικής και νεφρικής απέκκρισης (λιγότερο από 0,5% της δόσεως της irinotecan).

Το γλυκουρονίδιο του SN-38 στη συνέχεια πιθανώς υδρολύεται στο έντερο.

Οξειδώσεις εξαρτώμενες από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P 450 3A οδηγούν σε άνοιγμα του εξωτερικού πιπεριδινικού δακτυλίου σχηματίζοντας το APC (παράγωγο του αμινοπεντανοϊκού οξέος) και το NPC (πρωτοταγές αμινικό παράγωγο) (βλ. λήμμα 4.5).

Η αναλλοίωτη irinotecan αποτελεί την κύρια μορφή στο πλάσμα, ακολουθούμενη από το παράγωγο του αμινοπεντανοϊκού οξέος, το γλυκουρονίδιο του SN-38 και τον SN-38. Μόνο ο SN-38 εμφανίζει σημαντική κυτταροτοξική δράση.

Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης που κυμαίνονται μεταξύ 1,5 έως 3 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, η κάθαρση της irinotecan μειώνεται κατά 40% περίπου. Σε αυτούς τους ασθενείς μια δόση των 200 mg/m² irinotecan οδηγεί σε έκθεση του φαρμάκου στο πλάσμα συγκρίσιμη εκείνης που παρατηρήθηκε κατά τη δόση των 350 mg/m² σε καρκινοπαθείς με φυσιολογικές παραμέτρους του ήπατος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχει δειχθεί ότι η irinotecan και το SN-38 είναι μεταλλαξιογόνα σε *in vitro* δοκιμές χρωμοσωμικής εκτροπής επί των CHO κυττάρων καθώς και σε *in vivo* μικροπυρηνικές δοκιμές σε ποντίκια. Εντούτοις, βρέθηκαν εντελώς απαλλαγμένα από οποιαδήποτε μεταλλαξιογόνο δράση κατά το Ames-test. Σε αρουραίους που λάμβαναν το φάρμακο μια φορά την εβδομάδα και για 13 εβδομάδες στη μέγιστη δόση των 150 mg/m² (η οποία είναι μικρότερη από το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης σε ανθρώπους) δεν αναφέρθηκαν όγκοι οι οποίοι να σχετίζονται με τη θεραπεία 91 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Μελέτες τοξικότητας μετά από εφάπαξ ή επανειλημμένη χορήγηση CAMPTO διεξήχθησαν σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους. Τα κυριότερα τοξικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στο αιμοποιητικό και στο λεμφικό σύστημα. Σε σκύλους αναφέρθηκε όψιμη διάρροια και συνδεόταν με ατροφία και εστιακή νέκρωση του εντερικού βλεννογόνου.

Επίσης σε σκύλους παρατηρήθηκε αλωπεκία.

Η βαρύτητα αυτών των εκδηλώσεων ήταν δοσο-εξαρτώμενη και αναστρέψιμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

σορβιτόλη,
γαλακτικό οξύ,
νατρίου οξειδίο (για τη ρύθμιση του pH στο 3,5),
υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH) που χρησιμοποιείται για το προϊόν στα φιαλίδια από πολυπροπυλένιο,
και ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Καμιά γνωστή.

Να μην αναμειγνύεται με άλλα φάρμακα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ο χρόνος ζωής, εφόσον τα φιαλίδια δεν έχουν ανοιχθεί, είναι 36 μήνες.

Το διάλυμα του CAMPTO πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση καθώς δεν περιέχει αντιβακτηριακό συντηρητικό. Εάν η ανασύσταση και η αραίωση πραγματοποιούνται υπό αυστηρώς

άσηπτες συνθήκες (π.χ. σε σύστημα ροής αέρος) το διάλυμα του CAMPTO θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί (ολοκληρωμένη έγχυση) μέσα σε 12 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ή μέσα σε 24 ώρες εφόσον φυλάσσεται στους 2°-8°C μετά το πρώτο άνοιγμα.

Οι ακόλουθες συνθήκες εφαρμόζονται στο προϊόν που διατίθεται σε πλαστικά φιαλίδια. Το διάλυμα του CAMPTO είναι συμβατό με τα διαλύματα έγχυσης χλωριούχου νατρίου (0,9% (w/v) και διάλυμα δεξτρόζης 5% (w/v)) για διάστημα έως 28 ημέρες όταν φυλάσσεται σε περιέκτες LDPE ή PVC, στους 5° C ή στους 30°C/υγρασία περιβάλλοντος και προστατευμένο από το φως. Όταν εκτίθεται στο φως, η συμβατότητα ενδείκνυται για διάστημα έως 3 ημέρες.

Συνιστάται, ωστόσο, με σκοπό να αποφευχθεί ο μικροβιολογικός κίνδυνος, τα διαλύματα έγχυσης να προετοιμάζονται αμέσως πριν τη χρήση και η έγχυση να αρχίζει το συντομότερο δυνατό, μετά την προετοιμασία. Εάν δε χρησιμοποιηθούν αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν και κατά τη διάρκεια της χρήσης, αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κατά κανόνα δε θα πρέπει να είναι πάνω από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση (κτλ) έχουν πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Προϊόν σε γυάλινα φιαλίδια και φιαλίδια από πολυπροπυλένιο:

Τα φιαλίδια του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση CAMPTO θα πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και να προστατεύονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μίας χρήσης, καφέ γυάλινα φιαλίδια των 2ml (40mg) και 5 ml (100mg), με ελαστικό πώμα επικαλυμμένο εσωτερικά με teflon.

Μίας χρήσης, χρώματος καστανοκίτρινου, φιαλίδια για ιατρική χρήση από πολυπροπυλένιο, των 2 ml (40 mg), των 5 ml (100 mg) και των 20 ml (300 mg), σφραγισμένα με ελαστικό πώμα.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού και απόρριψη (αν εφαρμόζεται)

Όπως ισχύει και με τους άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, έτσι και το CAMPTO θα πρέπει να προετοιμάζεται και να χειρίζεται με προσοχή. Απαιτείται η χρήση γυαλιών, μάσκας και γαντιών. Εάν το διάλυμα του CAMPTO ή το διάλυμα έγχυσης έλθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και με προσοχή την περιοχή, με νερό και σαπούνι. Εάν το διάλυμα του CAMPTO ή το διάλυμα έγχυσης έλθει σε επαφή με τους βλεννογόνους ξεπλύνετε αμέσως με νερό.

Προετοιμασία για τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση:

Όπως συμβαίνει με όλα τα ενέσιμα φάρμακα έτσι και το ΔΙΑΛΥΜΑ ΤΟΥ CAMPTO ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΑΣΗΠΤΟ ΤΡΟΠΟ (βλ. «Διάρκεια ζωής»).

Εάν παρατηρηθούν στερεά σωματίδια είτε στα φιαλίδια είτε στο διάλυμα που προκύπτει μετά την ανασύσταση, το προϊόν θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τυποποιημένες διαδικασίες για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες.

Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο την απαιτούμενη ποσότητα του διαλύματος CAMPTO από το φιαλίδιο, με μια σύριγγα με διαβαθμίσεις και εγχύστε σε ένα σάκκο έγχυσης ή φιάλη των 250 ml που περιέχει είτε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% είτε διάλυμα δεξτρόζης 5%. Στη συνέχεια το διάλυμα για έγχυση του CAMPTO θα πρέπει να αναμειγνύεται με το χέρι, προσεκτικά με περιστροφικές κινήσεις.

Απόρριψη:

Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται για την αραίωση και τη χορήγηση θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τυποποιημένες διαδικασίες που ακολουθεί το νοσοκομείο κατά την απόρριψη των κυτταροτοξικών παραγόντων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER HELLAS A.E.

Λ. Μεσογείων 243

154 51 Ν. Ψυχικό

Τηλ: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**Γυάλινα φιαλίδια**

40mg/2ml: 30492/07.05.2007

100mg/5ml: 3049107.05.2007

Φιαλίδια από πολυπροπυλένιο

40mg/2ml, 100mg/5ml, 300mg/15ml: 70683/01.12.2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Γυάλινα φιαλίδια: 11.11.1996

Φιαλίδια από πολυπροπυλένιο: 01.12.2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01/2011