

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IRINOTECAN/GENERICIS

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει 40 mg υδροχλωρικής τριυδρικής ιρινοτεκάνης, που ισοδυναμούν με 34,66 mg ιρινοτεκάνης.

Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 100 mg υδροχλωρικής τριυδρικής ιρινοτεκάνης, που ισοδυναμούν με 86,65 mg ιρινοτεκάνης.

Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 20 mg υδροχλωρικής τριυδρικής ιρινοτεκάνης, που ισοδυναμούν με 17,33 mg ιρινοτεκάνης.

Κάθε φιαλίδιο των 15 ml περιέχει 300 mg υδροχλωρικής τριυδρικής ιρινοτεκάνης, που ισοδυναμούν με 259,95 mg ιρινοτεκάνης.

Κάθε φιαλίδιο των 25 ml περιέχει 500 mg υδροχλωρικής τριυδρικής ιρινοτεκάνης, που ισοδυναμούν με 433,25 mg ιρινοτεκάνης.

Έκδοχο: σορβιτόλη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές διάλυμα

Το pH του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση κυμαίνεται μεταξύ 3,0 και 4,0 και η ωσμωμοριακότητα μεταξύ 265 έως 320 mosmol/l.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IRINOTECAN/GENERICIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού:

- σε συνδυασμό με 5-φθοριουρακίλη και φυλλινικό οξύ 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-φθοριουρακίλη.

Το IRINOTECAN/GENERICIS σε συνδυασμό με την κετουξιμάμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, ο οποίος εκφράζει τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), μετά από αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία συμπεριελάμβανε την ιρινοτεκάνη.

Το IRINOTECAN/GENERICIS σε συνδυασμό με την 5-φθοριουρακίλη, σε συνδυασμό με το φυλλινικό οξύ και σε συνδυασμό με την μπεβασιζουμάμπη ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Μόνο για ενήλικες. Το IRINOTECAN/GENERICIS διάλυμα προς έγχυση πρέπει να εγχύεται μέσα σε περιφερική ή σε κεντρική φλέβα.

**Συνιστώμενη δοσολογία:**

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

Η συνιστώμενη δόση του IRINOTECAN/GENERICS είναι 350 mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 έως 90 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 6.6 και παράγραφο 4.4).

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού (για τους ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία):

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IRINOTECAN/GENERICS σε συνδυασμό με την 5-φθοριουρακίλη (5FU) και το φυλλινικό οξύ (FA) αξιολογήθηκαν κατά το σχήμα που ακολουθεί (βλέπε παράγραφο 5.1):

- IRINOTECAN/GENERICS και 5FU/FA σε σχήμα χορήγησης κάθε 2 εβδομάδες.

Η συνιστώμενη δόση του IRINOTECAN/GENERICS είναι 180 mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 έως 90 λεπτών, ακολουθούμενη από την έγχυση φυλλινικού οξέος και 5-φθοριουρακίλης.

Για τη δοσολογία και τον τρόπο συγχορήγησης της κετουξιμάμπης, αναφερθείτε στις πληροφορίες που αφορούν σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης της μπεβασιζουμάμπης, αναφερθείτε στην περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος της μπεβασιζουμάμπης.

### **Τροποποιήσεις της δοσολογίας:**

Το IRINOTECAN/GENERICS 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 IRINOTECAN/GENERICS 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 IRINOTECAN/GENERICS και/ή της 5FU, όπου εφαρμόζεται θα πρέπει να ελαττώνονται κατά 15-20%:

- 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 της κετουξιμάμπης, κατά τη συγχορήγηση με ιρινοτεκάνη, θα πρέπει να ακολουθούνται σύμφωνα με τις πληροφορίες που αφορούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Ανατρέξτε στην περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος της μπεβασιζουμάμπης για τροποποιήσεις του δοσολογικού σχήματος της μπεβασιζουμάμπης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με IRINOTECAN/GENERICS/5FU/FA.

### **Διάρκεια θεραπείας:**

Η θεραπεία με το IRINOTECAN/GENERICS θα πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να σημειωθεί αντικειμενική πρόοδος της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

### **Ειδικοί πληθυσμοί:**

**Ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία:** κατά τη μονοθεραπεία: Η αρχική δόση του IRINOTECAN/GENERICS θα πρέπει να καθορίζεται από τα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα (ως και 3 φορές μεγαλύτερα της ανώτερης φυσιολογικής τιμής) σε ασθενείς με γενική κατάσταση υγείας  $\leq 2$ . Σε αυτούς τους ασθενείς με υπερχολερυθριναιμία και χρόνο προθρομβίνης μεγαλύτερο από 50%, μειώνεται η κάθαρση της ιρινοτεκάνης (βλέπε παράγραφο 5.2) 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, η συνιστώμενη δόση IRINOTECAN/GENERICS είναι 350 mg/m<sup>2</sup>
- Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης που κυμαίνονται από 1,5 έως 3 φορές μεγαλύτερες από την ανώτερη φυσιολογική τιμή, η συνιστώμενη δόση IRINOTECAN/GENERICS είναι 200 mg/m<sup>2</sup>
- Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης πάνω από το τριπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, δεν πρέπει να χορηγείται το IRINOTECAN/GENERICS (βλέπε παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.4)

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγείται θεραπεία συνδυασμού με IRINOTECAN/GENERICS.

**Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:** Δε συνιστάται η χορήγηση του IRINOTECAN/GENERICS σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, επειδή δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε αυτή την κατηγορία ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

**Ηλικιωμένοι:** Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε ηλικιωμένους. Ωστόσο, η επιλογή της δοσολογίας για 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. (βλέπε παράγραφο 4.4).

**Παιδιά:** Το IRINOTECAN/GENERICS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στα παιδιά.

#### **Τρόπος Χορήγησης:**

Το IRINOTECAN/GENERICS είναι κυτταροτοξικό, για πληροφορίες σχετικά με την αραίωση και ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη και άλλους χειρισμούς, βλέπε παράγραφο 6.6.

Το IRINOTECAN/GENERICS δε θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ταχεία έγχυση ή ενδοφλέβια έγχυση με διάρκεια μικρότερη από 30 λεπτά ή μεγαλύτερη από 90 λεπτά.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και/ή απόφραξη του εντέρου (βλέπε παράγραφο 4.4)
- Ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας στην υδροχλωρική τριυδρική ιρινοτεκάνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του IRINOTECAN/GENERICS
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6 και παράγραφο 4.4)
- Χολερυθρίνη μεγαλύτερη του 3πλάσιου της ανώτατης φυσιολογικής τιμής (βλέπε παράγραφο 4.4)
- Σοβαρή ανεπάρκεια μυελού των οστών
- Κατάσταση γενικής υγείας κατά WHO > 2
- Ταυτόχρονη χορήγηση St John's Wort (υπερικό, βαλσαμόχορτο) (βλέπε παράγραφο 4.5)

Για επιπλέον αντενδείξεις της κετουξιμάμπης ή της μπεβασιζουμάμπης, ανατρέξτε στις πληροφορίες που αφορούν σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Σφάλμα: Δεν βρέθηκε η πηγή παραπομπής

Δεδομένης της φύσης και της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, το IRINOTECAN/GENERICS 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 γενικής υγείας κατά WHO = 2.
- Στις λίγες σπάνιες περιπτώσεις όπου ο ασθενής δε συμμορφώνεται με τις οδηγίες σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών (ανάγκη για άμεση και παρατεταμένη αντιδιαρροϊκή θεραπεία σε συνδυασμό με λήψη μεγάλων ποσοτήτων υγρών κατά την εμφάνιση όψιμης διάρροιας). Για αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αυστηρή νοσοκομειακή επίβλεψη.

Όταν το IRINOTECAN/GENERICS χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, συνήθως συνταγογραφείται με το δοσολογικό σχήμα κάθε 3 εβδομάδων. Ωστόσο το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί ως εναλλακτική λύση για τους ασθενείς που χρειάζονται στενότερη παρακολούθηση ή που διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο σοβαρής 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 IRINOTECAN/GENERICS και οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από τον επόμενο κύκλο χορήγησης. Κατά τη μονοθεραπεία, ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης της πρώτης υδαρούς κένωσης ήταν η 5<sup>η</sup> ημέρα μετά την έγχυση του IRINOTECAN/GENERICS. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώσουν αμέσως το γιατρό 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 γενικής υγείας  $\geq 2$  και οι γυναίκες. Εάν δεν αντιμετωπιστεί 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 πρέπει να συνταγογραφηθεί από το τμήμα που χορήγησε το IRINOTECAN/GENERICS. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο οι ασθενείς θα πρέπει να προμηθευτούν τα συνταγογραφημένα φάρμακα, ώστε να μπορούν να αντιμετωπίσουν τη διάρροια, μόλις εμφανιστεί. Επιπρόσθετα θα πρέπει να ενημερώσουν το γιατρό τους ή το τμήμα που χορήγησε το IRINOTECAN/GENERICS για το πότε/εάν εμφανιστεί η διάρροια.

Η τρέχουσα συνιστώμενη αντιδιαρροϊκή θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση υψηλών δόσεων λοπεραμίδης (4mg 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 δε θα πρέπει να τροποποιηθεί. Σε καμία περίπτωση η λοπεραμίδα δε 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 σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετεροφίλων  $< 500$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ), επιπλέον της αντιδιαρροϊκής θεραπείας θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτικά αντιβιοτική θεραπεία ευρέως φάσματος.

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

- διάρροια η οποία συνδέεται με πυρετό
- σοβαρού βαθμού διάρροια (η οποία απαιτεί την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών)
- διάρροια, η οποία επιμένει πέραν των 48 ωρών μετά από την έναρξη χορήγησης υψηλών δόσεων λοπεραμίδης

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

Στους ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρού βαθμού διάρροια, συνιστάται η ελάττωση της δόσης στους επόμενους κύκλους χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **Αιματολογία**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IRINOTECAN/GENERICS θα πρέπει να γίνονται γενικές εξετάσεις αίματος κάθε εβδομάδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι του κινδύνου εμφάνισης ουδετεροπενίας και της σημασίας του πυρετού. Η εμπύρετη ουδετεροπενία (θερμοκρασία > 38 °C και αριθμός ουδετεροφίλων  $\leq 1000$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ), θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επειγόντως σε νοσοκομείο με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος.

Για τους ασθενείς που παρουσίασαν βαριά αιματολογική τοξικότητα, συστήνεται η ελάττωση της δόσης για την επόμενη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων και αιματολογικής τοξικότητας σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού διάρροια. Στους ασθενείς με σοβαρή διάρροια θα πρέπει να γίνονται γενικές εξετάσεις αίματος.

### **Ηπατική ανεπάρκεια**

Κατά την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε κύκλο θα πρέπει να γίνονται εξετάσεις για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας.

Εξετάσεις αίματος θα πρέπει να πραγματοποιούνται εβδομαδιαίως με τιμές χολερυθρίνης από 1,5 έως 3 φορές μεγαλύτερες της ανώτερης φυσιολογικής τιμής λόγω της μειωμένης κάθαρσης της ιρινοτεκάνης (βλέπε παράγραφο 5.2) και του κατά συνέπεια αυξημένου κινδύνου τοξικότητας του αίματος σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Η ιρινοτεκάνη δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης μεγαλύτερες από το 3πλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (βλέπε παράγραφο 4.3).

### **Ναυτία και έμετος**

Πριν από κάθε χορήγηση IRINOTECAN/GENERICS 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 ορίζεται ως πρῶιμη διάρροια και διάφορα άλλα συμπτώματα, όπως εφίδρωση, κοιλιακές κράμπες, δακρύρροια, μύση και σιελόρροια), θα πρέπει να χορηγηθεί θειική ατροπίνη (0,25 mg υποδόρια), εκτός εάν αντενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που πάσχουν από άσθμα. Σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει οξύ και σοβαρό χολινεργικό σύνδρομο, η χρήση της θειικής ατροπίνης συνιστάται προφυλακτικά κατά τη χορήγηση των επόμενων δόσεων του IRINOTECAN/GENERICS.

### **Αναπνευστικές διαταραχές**

Κατά τη θεραπεία με IRINOTECAN/GENERICS είναι συνήθης η διάμεση πνευμονική νόσος, που εκδηλώνεται ως πνευμονικές διηθήσεις. Η διάμεση πνευμονική νόσος μπορεί να είναι μοιραία. Παράγοντες κινδύνου που πιθανώς σχετίζονται με την ανάπτυξη της διάμεσης πνευμονικής νόσου περιλαμβάνουν τη χρήση πνευμονοτοξικών φαρμάκων, ακτινοθεραπείας και παράγοντες διέγερσης αποικιών. Οι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιρινοτεκάνη.

### **Ηλικιωμένοι**

Λόγω της υψηλότερης συχνότητας μειωμένων βιολογικών λειτουργιών, και ιδιαίτερα της ηπατικής λειτουργίας, στους ηλικιωμένους, η επιλογή της δόσης με το IRINOTECAN/GENERICS πρέπει να είναι προσεκτική σε αυτό τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **Ασθενείς με εντερική απόφραξη**

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με IRINOTECAN/GENERICS πριν την πλήρη υποχώρηση της εντερικής απόφραξης (βλέπε παράγραφο 4.3).

### **Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε αυτόν τον πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.2 και παράγραφο 5.2).

### **Άλλες κατηγορίες**

Καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (βλέπε παράγραφο 2), δεν είναι κατάλληλο για περιπτώσεις κληρονομικής έλλειψης ανοχής στη φρουκτόζη. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση ή κυκλοφορική ανεπάρκεια σε ασθενείς που εμφάνισαν επεισόδια αφυδάτωσης σχετιζόμενα με διάρροια και/ή έμετο ή σήψη.

Ταυτόχρονη χορήγηση της ιρινοτεκάνης με κάποιον ισχυρό αναστολέα (π.χ. κετοκοναζόλη) ή επαγωγέα (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, St John's Wort – υπερίκο/βαλσαμόχορτο) του CYP3A4 μπορεί να μεταβάλλει τον μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης και πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια και τουλάχιστον για τρεις μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται αντισυλληπτικά μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.6).

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν μπορεί να αποκλειστεί αλληλεπίδραση μεταξύ της ιρινοτεκάνης και αναστολέων της νευρομυϊκής σύναψης. Καθώς το IRINOTECAN/GENERICS παρουσιάζει αντιχολινεστερασική δραστηριότητα, φάρμακα με αντιχολινεστερασική δραστηριότητα μπορούν να παρατείνουν τις δράσεις νευρομυϊκού αποκλεισμού του σουξαμεθονίου και μπορεί να υπάρχει ανταγωνισμός με το νευρομυϊκό αποκλεισμό των μη αποπλωτικών φαρμάκων.

Έχει δειχθεί μέσα από διάφορες μελέτες πως η ταυτόχρονη χορήγηση αντισπασμωδικών επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη) οδηγεί σε μειωμένη έκθεση στην ιρινοτεκάνη στο μεταβολίτη SN-38 και στο γλυκουρονίδιο SN-38 και μειωμένες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις. Οι επιδράσεις αυτών των αντισπασμωδικών φαρμάκων αντικατοπτρίζονται στη μείωση της AUC του μεταβολίτη SN-38 και του γλυκουρονιδίου SN-38 κατά 50% ή περισσότερο. Εκτός από την επαγωγή των ενζύμων 3A του κυτοχρώματος P450 η αυξημένη γλυκουρονίδωση και η αυξημένη χολική απέκκριση μπορεί να συντελέσει στη μείωση της έκθεσης στην ιρινοτεκάνη και στους μεταβολίτες της.

Μία μελέτη έδειξε ότι η συγχορήγηση της κετοκοναζόλης είχε ως αποτέλεσμα μείωση της AUC του APC (παράγωγο του αμινοπεντανοϊκού οξέος) κατά 87% και αύξηση της AUC του SN-38 κατά 109% σε σύγκριση με τις τιμές, οι οποίες παρατηρούνται όταν η ιρινοτεκάνη 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 ιρινοτεκάνης με έναν αναστολέα/επαγωγέα αυτής της μεταβολικής οδού μπορεί να αλλοιώσει το μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης και πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μία ελάσσονα φαρμακοκινητική μελέτη (n = 5), στην οποία συγχορηγήθηκαν 350 mg/m<sup>2</sup> με 900 mg St John's Wort (*Hypericum perforatum* – υπερίκο/βαλσαμόχορτο), παρατηρήθηκε 42% μείωση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του ενεργού μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης, SN-38.

To St John's Wort (*Hypericum perforatum* – υπερικό/βαλσαμόχορτο) μειώνει τα επίπεδα του SN-38 στο πλάσμα. Συνεπώς, το St John's Wort (*Hypericum perforatum* – υπερικό/βαλσαμόχορτο) δε θα πρέπει να χορηγείται με ιρινοτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η φαρμακοκινητική της ιρινοτεκάνης δε μεταβάλλεται κατά τη συγχορήγηση των 5-φθοριουρακίλη/φυλλινικό οξύ στη θεραπεία συνδυασμού.

Δεν έχει αποδειχθεί ότι η εικόνα ασφαλείας της ιρινοτεκάνης επηρεάζεται από τη κετουξιμάμπη ή αντίστροφα.

Σε μία μελέτη, οι συγκεντρώσεις της ιρινοτεκάνης ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που έλαβαν μόνο IRINOTECAN/GENERICS/5FU/FA με μπεβασιζουμάμπη. Οι συγκεντρώσεις του SN-38, του ενεργού μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης, αναλύθηκαν σε μία ομάδα ασθενών (κατά προσέγγιση 30 σε κάθε σκέλος θεραπείας). Οι συγκεντρώσεις του SN-38 ήταν κατά μέσο όρο 33% υψηλότερες σε ασθενείς που έλαβαν IRINOTECAN/GENERICS/5FU/FA σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη σε σύγκριση με IRINOTECAN/GENERICS/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 στη μπεβασιζουμάμπη. Υπήρξε μία μικρή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αφορούσαν στη διάρροια και στη λευκοπενία. Αναφέρθηκαν περισσότερες περιπτώσεις μείωσης της δόσης της ιρινοτεκάνης σε ασθενείς που έλαβαν IRINOTECAN/GENERICS/5FU/FA σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη.

Σε ασθενείς που ανέπτυξαν σοβαρή διάρροια, λευκοπενία ή ουδετεροπενία με το συνδυασμό μπεβασιζουμάμπης και ιρινοτεκάνης, θα πρέπει να γίνονται τροποποιήσεις της δοσολογίας όπως περιγράφονται στην παράγραφο 4.2.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σε ό,τι αφορά τη χορήγηση του IRINOTECAN/GENERICS σε έγκυες γυναίκες.

Έχει δειχθεί ότι το IRINOTECAN/GENERICS έχει εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση στα κουνέλια και τους αρουραίους. Γι αυτό το IRINOTECAN/GENERICS δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.4).

Θα πρέπει να συστήνεται στις γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και λαμβάνουν IRINOTECAN/GENERICS να αποφύγουν τη σύλληψη και να ενημερώσουν αμέσως το θεράποντα ιατρό τους, σε περίπτωση που συλλάβουν (βλέπε παράγραφο 4.3 και παράγραφο 4.4).

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία, αλλά και οι άνδρες ασθενείς, πρέπει να παίρνουν αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια και τουλάχιστον για τρεις μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας.

Η <sup>14</sup>C ιρινοτεκάνη ανιχνεύθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζαν. Δεν είναι γνωστό εάν η ιρινοτεκάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Κατά συνέπεια λόγω του ενδεχομένου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό που θηλάζει, η γαλουχία θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IRINOTECAN/GENERICS (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### **4.7 Επιδράσεις 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 IRINOTECAN/GENERICS και να τους συστήνεται να μην οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανήματα, εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω αφορούν την ιρινοτεκάνη. Δεν έχει αποδειχθεί ότι η εικόνα ασφαλείας της ιρινοτεκάνης επηρεάζεται από την κετουξιμάμπη ή αντίστροφα. Σε συνδυασμό με την κετουξιμάμπη, αναφέρθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σχετίζονται

με την κετουξιμάμπη (όπως ακμοειδές εξάνθημα 88%). Επομένως, αναφερθείτε επίσης στις πληροφορίες της κετουξιμάμπης.

Για πληροφορίες σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες από το συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη, αναφερθείτε στην περιήληψη χαρακτηριστικών προϊόντος της μπεβασιζουμάμπης.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρείται ότι είναι δυνατό ή πιθανό να συνδέονται με τη χορήγηση του IRINOTECAN/GENERICS αναφέρθηκαν από 765 ασθενείς με τη συνιστώμενη δόση των 350 mg/m<sup>2</sup>, κατά τη μονοθεραπεία και από 145 ασθενείς που έλαβαν IRINOTECAN/GENERICS σε συνδυασμό 5FU/FA κατά το σχήμα χορήγησης κάθε 2 εβδομάδες, στη συνιστώμενη δόση 180 mg/m<sup>2</sup>.

Εκτίμηση συχνότητας: Πολύ συχνές (≥1/10), Συχνές (≥1/100 έως <1/10), Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), Πολύ σπάνιες (<1/10.000), όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

### ***Όψιμη διάρροια***

Η διάρροια (που εμφανίζεται πέραν των 24 ωρών από τη χορήγηση) αποτελεί μία μορφή δόσοπεριοριστικής τοξικότητας του IRINOTECAN/GENERICS.

#### Κατά τη μονοθεραπεία:

Πολύ συχνές: 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 διάμεσος χρόνος εμφάνισης της πρώτης υδαρούς κένωσης ήταν την 5<sup>η</sup> ημέρα μετά την έγχυση του IRINOTECAN/GENERICS.

#### Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

Πολύ συχνές: 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.

Όχι συχνές: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας, μία από τις οποίες έχει τεκμηριωθεί βακτηριολογικά (*Clostridium difficile*).

### ***Ναυτία και έμετος***

#### Κατά τη μονοθεραπεία:

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

#### Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

Συχνές: Παρατηρήθηκε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ναυτίας και εμέτου (2,1% και 2,8% των ασθενών αντίστοιχα)

### ***Αφυδάτωση***

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

Όχι συχνές: Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, υπότασης ή κυκλοφορικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που εμφάνισαν επεισόδια αφυδάτωσης σχετιζόμενη με διάρροια και/ή έμετο.

### ***Άλλες διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος***

Συχνές: Παρατηρήθηκε δυσκοιλιότητα σχετιζόμενη με το IRINOTECAN/GENERICS και/ή την λοπεραμίδη με την εξής αναλογία:

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

Όχι συχνές: εντερική απόφραξη, ειλεός, ή γαστρεντερική αιμορραγία

Σπάνιες: κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης τυφλίτιδας, ισχαιμικής και ελκώδους κολίτιδας, διάτρηση εντέρου. Περιπτώσεις συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής παγκρεατίτιδας έχουν συσχετισθεί με τη



θεραπεία με ιρινοτεκάνη.

Άλλες ήπιες αντιδράσεις περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος και βλεννογονίτιδα.

## **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Η ουδετεροπενία αποτελεί μορφή δόσοπεριοριστικής τοξικότητας. Η ουδετεροπενία ήταν αναστρέψιμη και μη αθροιστική. Ο μέσος αριθμός ημερών μέχρι την εμφάνιση του ναδίρ ήταν 8 ημέρες ανεξάρτητα από το αν χορηγήθηκε μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού.

### Κατά τη μονοθεραπεία:

Πολύ συχνές: Παρατηρήθηκε ουδετεροπενία στο 78,7% των ασθενών και ήταν σοβαρού βαθμού (αριθμός ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) στο 22,6% των ασθενών. Από τους αξιολογήσιμους κύκλους, το 18% παρουσίασε αριθμό ουδετεροφίλων μικρότερο από 1000 κύτταρα/mm<sup>3</sup> εκ των οποίων το 7,6% με αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Η πλήρης ανάνηψη επιτυγχάνονταν συνήθως μέχρι την 22<sup>η</sup> μέρα.

Αναφέρθηκε αναιμία στο 58,7% περίπου των ασθενών (8% με αιμοσφαιρίνη < 80 g/l και 0,9% με αιμοσφαιρίνη < 65 g/l).

Συχνές: Πυρετός με σοβαρή 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 σοβαρή ουδετεροπενία στο 5,3% περίπου των ασθενών (1,1% των κύκλων) και οδήγησαν σε θάνατο σε 2 περιπτώσεις.

Θρομβοπενία (< 100.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) αναφέρθηκε στο 7,4% των ασθενών και στο 1,8% των κύκλων, εκ των οποίων 0,9% με αριθμό αιμοπεταλίων ≤ 50.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και 0,2% των κύκλων. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είχαν ανανήψει μέχρι την ημέρα 22.

### Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

Πολύ συχνές: Παρατηρήθηκε ουδετεροπενία στο 82,5% των ασθενών και ήταν σοβαρού βαθμού (αριθμός ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) στο 9,8% των ασθενών. Από τους αξιολογήσιμους κύκλους, το 67,3% παρουσίασε αριθμό ουδετεροφίλων μικρότερο από 1000 κύτταρα/mm<sup>3</sup> εκ των οποίων το 2,7% με αριθμό ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>. Η πλήρης ανάνηψη επιτυγχάνονταν συνήθως μέσα σε 7-8 ημέρες.

Αναφέρθηκε αναιμία στο 97,2% περίπου των ασθενών (2,1% με αιμοσφαιρίνη < 80 g/l).

Θρομβοπενία (< 100.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) αναφέρθηκε στο 32,6% των ασθενών και στο 21,8% των κύκλων.

Θρομβοπενία σοβαρού βαθμού (< 50.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) δεν παρατηρήθηκε.

Έχει αναφερθεί μία περίπτωση περιφερικής θρομβοπενίας με αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα.

Συχνές: Πυρετός με σοβαρή 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 σοβαρή ουδετεροπενία στο 2,1% περίπου των ασθενών (0,5% των κύκλων) και οδήγησαν σε θάνατο σε 1 περίπτωση.

## **ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΙΤΩΣΕΙΣ**

Όχι συχνές: Σε ασθενείς που εμφάνισαν σήψη παρατηρήθηκε νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση ή καρδιακή-κυκλοφορική ανεπάρκεια.

## **ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΣΗ ΕΓΧΥΣΗΣ**

### ***Οξύ χολινεργικό σύνδρομο***

Συχνές: Σοβαρού βαθμού παροδικό οξύ χολινεργικό σύνδρομο παρατηρήθηκε σε 9% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία και σε 1,4% των ασθενών που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία. Τα κύρια συμπτώματα καθορίστηκαν ως πρώιμη διάρροια και διάφορα άλλα συμπτώματα όπως κοιλιακός πόνος, επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα, υπόταση, αγγειοδιαστολή, εφίδρωση, ρίγη, κακουχία, ζάλη, οπτικές διαταραχές, μύση, δακρύρροια και σιελόρροια, τα οποία εμφανίστηκαν κατά τη

διάρκεια ή εντός των πρώτων 24 ωρών μετά την έγχυση του IRINOTECAN/GENERICS. Τα συμπτώματα αυτά εξαφανίζονται μετά τη χορήγηση ατροπίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η εξασθένηση ήταν σοβαρού βαθμού σε λιγότερο από το 10% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία και σε 6,2% των ασθενών που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία. Δεν τεκμηριώθηκε σαφής αιτιολογική συσχέτιση με το IRINOTECAN/GENERICS.

Πυρετός απουσία λοίμωξης και χωρίς ταυτόχρονη σοβαρή ουδετεροπενία εμφανίστηκε σε 12% των ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία και σε 6,2% των ασθενών που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία.

Όχι συχνές: Έχουν αναφερθεί, αν και ασυνήθεις, ήπιες αντιδράσεις στη θέση έγχυσης.

#### **Καρδιακές διαταραχές**

Σπάνιες: Υπέρταση κατά τη διάρκεια ή μετά την έγχυση

#### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**

Όχι συχνές: Διάμεση πνευμονική νόσος που εκδηλώνεται ως πνευμονικές διηθήσεις. Έχουν αναφερθεί πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως δύσπνοια (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Πολύ συχνές: Αναστρέψιμη αλωπεκία

Όχι συχνές: Ήπιες δερματικές αντιδράσεις

#### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Όχι συχνές: Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις

Σπάνιες: Αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις

#### **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Σπάνιες: Έχουν αναφερθεί πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως μυϊκή σύσπαση ή κράμπες και παραισθησία

### **ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

Πολύ συχνές: 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 αριθμός 3 παρατηρήθηκε σε αντίστοιχα ποσοστά ασθενών 0%, 0%, 0% και 1%. Δεν παρατηρήθηκε βαθμός 4.

Συχνές: Κατά τη μονοθεραπεία παρατηρήθηκαν παροδικές και ήπιες έως μέτριες αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης ή της χολερυθρίνης στον ορό σε αντίστοιχα ποσοστά ασθενών 9,2%, 8,11%, και 1,8%, με απουσία εξελισσόμενης μετάστασης του ήπατος.

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

Σπάνιες: Υποκαλιαιμία και υπονατριάιμία σχετιζόμενες κυρίως με διάρροια και έμετο.

Πολύ σπάνιες: Αυξήσεις της αμυλάσης και/ή της λιπάσης.

### **ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Πολύ σπάνιες: Παροδικές διαταραχές ομιλίας που σχετίζονται με τις εγχύσεις του IRINOTECAN/GENERICS.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

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

## **5. Φαρμακολογικές ιδιότητες**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες  
Κωδικός ATC: L01XX19

#### **Πειραματικά δεδομένα**

Η ιρινοτεκάνη είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο της καμπτοθεκίνης. Είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας που δρα ως ειδικός αναστολέας της DNA τοποϊσομεράσης I. Μεταβολίζεται από την καρβοξυλεστεράση στους περισσότερους ιστούς σε SN-38, το οποίο έχει βρεθεί ότι είναι πιο δραστικό από την ιρινοτεκάνη επί της κεκαθαρμένης τοποϊσομεράσης I και πιο κυτταροτοξικό από την ιρινοτεκάνη έναντι αρκετών κυτταρικών σειρών όγκων σε ποντίκια και ανθρώπους. Η αναστολή της DNA τοποϊσομεράσης I από την ιρινοτεκάνη ή το SN-38 προκαλεί βλάβες των απλών ελίκων του DNA, οι οποίες αναστέλλουν τη διχάλα αντιγραφής του DNA και είναι υπεύθυνες για την κυτταροτοξικότητα. Αυτή η κυτταροτοξική δράση αποδείχθηκε ότι είναι χρονοεξαρτώμενη και ήταν ειδική στη φάση S.

Διαπιστώθηκε *in vitro*, ότι η ιρινοτεκάνη και το SN-38 δεν ήταν σημαντικώς αναγνωρίσιμα από την P-γλυκοπρωτεΐνη MDR και παρουσιάζουν κυτταροτοξική δραστηριότητα έναντι κυτταρικών σειρών ανθεκτικών στη δοξορουμπικίνη και τη βινμπλαστίνη.

Επιπλέον, η ιρινοτεκάνη έχει ευρεία αντικαρκινική δραστηριότητα *in vivo* σε μοντέλα όγκων ποντικών (PO3 αδενοκαρκίνωμα παγκρεατικού πόρου, MA16/C αδενοκαρκίνωμα του μαστού, C38 και C51 αδενοκαρκινώματα παχέος εντέρου) και σε ανθρώπινα ξеноμοσχεύματα (Co-4 αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, Mx-1 αδενοκαρκίνωμα του μαστού, ST-15 και SC16 γαστρικά αδενοκαρκινώματα). Η ιρινοτεκάνη είναι επίσης δραστική επί όγκων που εκφράζουν την P-γλυκοπρωτεΐνη MDR (P388 λευχαιμίες ανθεκτικές στη βινκριστίνη και στη δοξορουμπικίνη). Εκτός της αντινεοπλασματικής δράσης του IRINOTECAN/GENERICS, η πιο σημαντική φαρμακολογική δράση της ιρινοτεκάνης είναι η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης.

#### **Κλινικά δεδομένα**

##### Κατά τη μονοθεραπεία:

Κλινικές μελέτες Φάσης II και III πραγματοποιήθηκαν με το δοσολογικό σχήμα κάθε 3 εβδομάδες, σε περισσότερους από 980 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, στους οποίους είχε αποτύχει προηγούμενη θεραπεία με 5-FU. Η αποτελεσματικότητα του IRINOTECAN/GENERICS αξιολογήθηκε σε 765 ασθενείς με τεκμηριωμένη εξέλιξη στην 5-FU κατά την είσοδο στη μελέτη.

Φάση III						
IRINOTECAN έναντι υποστηρικτικής αγωγής			IRINOTECAN έναντι 5FU			
IRINOTECAN n=183	υποστηρικτική αγωγή n=90	τιμές p	IRINOTECAN n=127	5FU n=129	τιμές p	
Επιβίωση ελεύθερη επιδείνωσης 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
Διάμεση επιβίωση (μήνες)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

ΔΕ: Δεν Εφαρμόζεται.

\*: στατιστικά σημαντική διαφορά

Στις μελέτες φάσης II, που διεξήχθησαν σε 455 ασθενείς με το δοσολογικό σχήμα κάθε 3 εβδομάδες, η επιβίωση ελεύθερη επιδείνωσης στους 6 μήνες ήταν 30% και ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 9 μήνες. Ο διάμεσος χρόνος έως την επιδείνωση ήταν 18 εβδομάδες.

Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκαν με συγκριτικές μελέτες φάσης II σε 304 ασθενείς που έλαβαν το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα με δόση 125mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών για 4 συνεχόμενες εβδομάδες, με ακόλουθο διάστημα διακοπής 2 εβδομάδες. Σ' αυτές τις μελέτες ο διάμεσος χρόνος μέχρι την επιδείνωση ήταν 17 εβδομάδες και ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 10 μήνες. Παρόμοια εικόνα ασφάλειας παρατηρήθηκε σε 193 ασθενείς με το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα και αρχική δόση 125mg/m<sup>2</sup> σε σχέση με το δοσολογικό σχήμα κάθε 3 εβδομάδες. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης της πρώτης υδαρούς κένωσης ήταν η 11<sup>η</sup> ημέρα.

#### Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

Μία μελέτη φάσης III διεξήχθη σε 385 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι έλαβαν είτε το κάθε 2 εβδομάδες δοσολογικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2) είτε το εβδομαδιαίο. Στο δοσολογικό σχήμα κάθε 2 εβδομάδων, την ημέρα 1, τη χορήγηση 180mg/m<sup>2</sup> IRINOTECAN/GENERICS άπαξ κάθε 2 εβδομάδες, ακολούθησε η έγχυση φυλλινικού οξέος (200mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών) και της 5-φθοριοουρακίλης (400mg/m<sup>2</sup> ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση και στη συνέχεια 600mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 22 ωρών). Την ημέρα 2, το φυλλινικό οξύ και η 5-φθοριοουρακίλη χορηγήθηκαν στις ίδιες δόσεις με τα ίδια δοσολογικά σχήματα. Στο εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα, τη χορήγηση 80mg/m<sup>2</sup> IRINOTECAN/GENERICS ακολούθησε η έγχυση φυλλινικού οξέος (500mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών) και μετά η 5-φθοριοουρακίλη (2300mg/m<sup>2</sup> 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 IRINOTECAN/GENERICS αξιολογήθηκε σε 198 ασθενείς:

	Σχήματα συνδυασμού (n=198)		Εβδομαδιαίο σχήμα (n=50)		Σχήμα κάθε 2 εβδομάδες (n=148)	
	IRINOTE CAN +5FU/FA	5FU/FA	IRINOTE CAN +5FU/FA	5FU/FA	IRINOTE CAN +5FU/FA	5FU/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	
Διάμεσος χρόνος έως την επιδείνωση (μήνες)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Τιμή p	p<0,001		ΜΣ		p=0.001	
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Τιμή p	ΜΣ		p=0.043		ΜΣ	
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης και σταθεροποίησης (μήνες)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Τιμή p	p<0,001		ΜΣ		p=0,003	
Διάμεσος χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας (μήνες)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Τιμή p	p=0,0014		ΜΣ		p<0,001	
Διάμεση επιβίωση (μήνες)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Τιμή p	p=0,028		ΜΣ		p=0,041	

5FU: 5-φθοριουρακίλη

FA: φυλλινικό οξύ

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 IRINOTECAN/GENERICS σε συνδυασμό με 5-FU/FA και 25,6% για τους ασθενείς που έλαβαν μόνο 5-FU/FA. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ουδετεροπενίας (αριθμός ουδετεροφίλων < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) ήταν 5,8% για τους ασθενείς που έλαβαν IRINOTECAN/GENERICS σε συνδυασμό με 5-FU/FA και 2,4% για τους ασθενείς που έλαβαν μόνο 5-FU/FA.

Επιπλέον, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση οριστικής επιδείνωσης της κατάστασης ήταν σημαντικά παρατεταμένος για την ομάδα συνδυασμού του IRINOTECAN/GENERICS σε σχέση με την ομάδα που έλαβε μόνο 5-FU/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 σταθερά εμφανιζόταν αργότερα στις ομάδες του IRINOTECAN/GENERICS. Η εξέλιξη της Ολικής Κατάστασης Υγείας/Ποιότητας Ζωής ήταν ελαφρά καλύτερη για την ομάδα συνδυασμού του IRINOTECAN/GENERICS αν και μη σημαντική, καταδεικνύοντας ότι η αποτελεσματικότητα του IRINOTECAN/GENERICS σε συνδυασμό μπορεί να επιτευχθεί χωρίς να επηρεάσει την ποιότητα ζωής.

Σε συνδυασμό με κετουξιμάμπη:

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της κετουξιμάμπης με την ιρινοτεκάνη μελετήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες. Ένα σύνολο 356 ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο με έκφραση του EGFR, στους οποίους είχε αποτύχει πρόσφατη προηγούμενη κυτταροτοξική θεραπεία που συμπεριελάμβανε την ιρινοτεκάνη και είχαν ελάχιστο βαθμό γενικής κατάστασης κατά Karnofsky 60, αλλά η πλειοψηφία είχε βαθμό γενικής κατάστασης κατά Karnofsky  $\geq 80$ , έλαβαν τη θεραπεία συνδυασμού.

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

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

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των μελετών αυτών συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί:

Μελέτη	N	ORR		DCR		PFS (μήνες)		OS (μήνες)	
		n (%)	95% (CI)	n (%)	95% CI	Διάμεσος	95% (CI)	Διάμεσος	95% CI
Κετουξιμάμπη + 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
IMCLCP 02-9923	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
Κετουξιμάμπη									
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 στη νόσο (ασθενείς με πλήρη

ανταπόκριση, με μερική ανταπόκριση, ή με σταθερή κατάσταση της νόσου επί τουλάχιστον 6

εβδομάδες), ORR= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη ή με μερική

ανταπόκριση), OS= συνολικό χρόνος επιβίωσης, PFS= ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της κετουξιμάμπης με την ιρινοτεκάνη ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με κετουξιμάμπη, σε ό,τι αφορά το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό ανταπόκρισης της νόσου (DCR) και την ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση (PFS). Στην τυχαιοποιημένη μελέτη δεν υπήρξε όφελος ως προς τη συνολική επιβίωση (σχετικός κίνδυνος 0,91,  $p=0.48$ ).

Σε συνδυασμό με την μεβεσιζουμάμπη:

Σε μία ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη φάσης III με συγκριτικό φάρμακο μελετήθηκε η μεβεσιζουμάμπη σε συνδυασμό με το σχήμα IRINOTECAN/GENERICS/5FU/FA ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου ή του ορθού (Μελέτη AVF2107g). Η προσθήκη της μεβεσιζουμάμπης στο συνδυασμό IRINOTECAN/GENERICS/5FU/FA είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική αύξηση της συνολικής 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 γενική κατάσταση της υγείας (performance status), την εντόπιση του αρχικού όγκου, τον αριθμό των προσβεβλημένων οργάνων και τη διάρκεια της μεταστατικής φάσης της νόσου. Ανατρέξτε επίσης στην περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος της μεβεσιζουμάμπης. Τα δεδομένα για την

αποτελεσματικότητα της Μελέτης AVF2107g συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί.

	<b>AVF2107g</b>	
	<b>Σκέλος 1 IRINOTECAN/ GENERICIS 5FU/ FA + Εικονικό φάρμακο</b>	<b>Σκέλος 2 IRINOTECAN/ GENERICIS 5FU/ FA + Avastin<sup>a</sup></b>
Αριθμός ασθενών	411	402
Συνολική επιβίωση		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	15,6	20,3
95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Σχετικός κίνδυνος <sup>β</sup>		0,660
Τιμή p		0,00004
Ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	6,2	10,6
Σχετικός κίνδυνος		0,54
Τιμή p		< 0.,
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης		
Ποσοστό (%)	34,8	44,8
95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Τιμή p		0.0036
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	7,1	10,4
25–75 εκατοστιαία σημεία (μήνες)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

<sup>β</sup> Σχετίζεται με το σκέλος ελέγχου

### **Δεδομένα Φαρμακοδυναμικής/ Φαρμακοκινητικής**

Η ένταση των κύριων τοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χορήγηση του IRINOTECAN/GENERICIS (π.χ. λευκοπενία-ουδετεροπενία και διάρροια) σχετίζεται με το βαθμό της έκθεσης (AUC) στο μητρικό φάρμακο και στο μεταβολίτη SN-38. Σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της αιματολογικής τοξικότητας (ελάττωση του αριθμού των λευκοκυττάρων και των ουδετεροφίλων στο ναδίρ ή της έντασης της διάρροιας και των τιμών της AUC της ιρινοτεκάνης και του μεταβολίτη SN-38 κατά τη μονοθεραπεία.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Κατά τη διάρκεια μιας μελέτης φάσης I η οποία πραγματοποιήθηκε σε 60 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση χρονικής διάρκειας 30 λεπτών το δοσολογικό σχήμα των 100 έως 750 mg/m<sup>2</sup> κάθε τρεις εβδομάδες, η ιρινοτεκάνη κατέδειξε διφασική ή τριφασική εικόνα αποβολής. Η μέση κάθαρση στο πλάσμα ήταν 15 L/h/m<sup>2</sup> και ο όγκος κατανομής στη

σταθεροποιημένη κατάσταση (Vss): 157 L/m<sup>2</sup>. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα της πρώτης φάσης του τριφασικού μοντέλου ήταν 12 λεπτά, της δεύτερης φάσης ήταν 2,5 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής φάσης ήταν 14,2 ώρες. Ο μεταβολίτης SN-38 κατέδειξε εικόνα διφασικής αποβολής με μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής 13,8 ώρες. Κατά το τέλος της έγχυσης με τη συνιστώμενη δόση των 350 mg/m<sup>2</sup>, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της ιρινοτεκάνης και του μεταβολίτη SN-38 ήταν 7,7 μg/ml και 56 ng/ml, αντίστοιχα, και οι μέσες τιμές για το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης – χρόνου (AUC) ήταν 34 μg.h/ml και 451 ng.h/ml, αντίστοιχα. Για το μεταβολίτη SN-38 παρουσιάστηκε γενικά μεγάλη διαφοροποίηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων από άτομο σε άτομο.

Κατά τη διάρκεια μιας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης για την ιρινοτεκάνη η οποία πραγματοποιήθηκε σε 148 ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, χορηγήθηκαν διάφορα θεραπευτικά σχήματα και δόσεις στα πλαίσια μελετών φάσης II. Οι εκτιμώμενες φαρμακοκινητικές παράμετροι με το μοντέλο τριπλής διαμερισματοποίησης ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν κατά τις μελέτες φάσης I. Από όλες τις μελέτες καταδείχθηκε πως η συγκέντρωση της ιρινοτεκάνης (CPT-11) και του SN-38 αυξάνονται αναλογικά με τη χορηγούμενη δόση της CPT-11, ενώ η φαρμακοκινητική τους δεν εξαρτάται από τον αριθμό των προηγούμενων κύκλων θεραπείας και από το σχήμα της χορήγησης.

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

Έχει δειχθεί μέσα από μελέτες ισοζυγίου μαζών και μεταβολισμού οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με φάρμακο σεσημασμένο με <sup>14</sup>C πως ποσοστό μεγαλύτερο από το 50 % της δόσης της ιρινοτεκάνης που χορηγήθηκε ενδοφλέβια, απεκκρίθηκε ως αναλλοίωτη ουσία, εκ του οποίου ποσοστό 33% απεκκρίθηκε στα κόπρανα κυρίως μέσω της χολής και 22% στα ούρα.

Υπάρχουν δύο μεταβολικές οδοί κάθε μια από τις οποίες σχετίζεται με τουλάχιστον 12% της δόσης:

- Υδρόλυση μέσω καρβοξυλεστερασών προς τον δραστικό μεταβολίτη SN-38. Ο μεταβολίτης SN-38 αποβάλλεται ως επί τω πλείστον μέσω γλυκουρονίδωσης, και περαιτέρω μέσω απέκκρισης από τη χολή και τους νεφρούς (λιγότερο από το 0,5% της δόσης της ιρινοτεκάνης). Το γλυκουρονίδιο SN-38 στη συνέχεια πιθανώς υδρολύεται μέσα στο έντερο.
  - Οξειδώσεις εξαρτώμενες από τα ένζυμα του Κυτοχρώματος P450 3A οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα τη διάνοιξη του εξωτερικού δακτυλίου της πιπεριδίνης με σχηματισμό του APC (παράγωγο του αμινοπεντανοϊκού οξέος) και του NPC (παράγωγο πρωτοταγούς αμίνης) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η αναλλοίωτη ιρινοτεκάνη αποτελεί την κύρια ένωση στο πλάσμα, ακολουθούμενη από το APC, το γλυκουρονίδιο του μεταβολίτη SN-38 και το μεταβολίτη SN-38. Μόνο ο μεταβολίτης 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 ιρινοτεκάνης μειώνεται σε ποσοστό περίπου 40%. Σε αυτούς τους ασθενείς μια δόση των 200 mg/m<sup>2</sup> ιρινοτεκάνης οδηγεί σε έκθεση του φαρμάκου στο πλάσμα η οποία είναι συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε δόση ίση με 350 mg/m<sup>2</sup> σε καρκινοπαθείς με φυσιολογικές τιμές ηπατικών παραμέτρων.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχει δειχθεί ότι η ιρινοτεκάνη και ο μεταβολίτης SN-38 έχουν μεταλλαξιογόνο δράση σε *in vitro* δοκιμές χρωμοσωμικής εκτροπής επί των CHO κυττάρων καθώς και σε *in vivo* μικροπυρηνικές δοκιμές σε ποντίκια.

Εντούτοις, βρέθηκαν να στερούνται οποιουδήποτε μεταλλαξιογόνου δυναμικού κατά τη δοκιμασία Ames.

Σε αρουραίους στους οποίους το φάρμακο χορηγήθηκε μια φορά την εβδομάδα για χρονικό διάστημα 13 εβδομάδων στη μέγιστη δόση των 150 mg/m<sup>2</sup> (η οποία είναι μικρότερη από το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο), δεν αναφέρθηκαν όγκοι σχετιζόμενοι με τη θεραπευτική



αγωγή 91 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας.

Έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας έπειτα από εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση IRINOTECAN/GENERICS σε ποντίκια, σε αρουραίους και σε σκύλους. Οι κύριες τοξικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν στο αιμοποιητικό και στο λεμφικό σύστημα. Στους σκύλους, αναφέρθηκε όψιμη διάρροια η οποία συνδέονταν με ατροφία και εστιακή νέκρωση του εντερικού βλεννογόνου. Στους σκύλους παρατηρήθηκε επίσης αλωπεκία.

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σορβιτόλη E420, γαλακτικό οξύ, νατρίου υδροξειδίου (για ρύθμιση του pH), ενέσιμο ύδωρ.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Απουσία μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Διάλυμα προς έγχυση:

Μετά από την αραιώση σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9 %, (9 mg/ml) ή διάλυμα γλυκόζης 5 % (50 mg/ml), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και σε θερμοκρασία 25 °C, όταν το αραιωμένο διάλυμα φυλάσσεται προστατευμένο από το φως.

Από μικροβιολογικής πλευράς, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες διατήρησης κατά τη χρήση και πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δε θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός και αν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Μην ψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος βλέπε παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο (κεχριμπαρόχρωμη ύαλος τύπου I) των 2 ml που περιέχει ιρινοτεκάνη (40 mg/2ml) το οποίο φέρει ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και επίπωμα (αποσπώμενο -τύπου flip off-).

Συσκευασία των 1, 5 και 10 φιαλιδίων.

Φιαλίδιο (κεχριμπαρόχρωμη ύαλος τύπου I) των 5 ml που περιέχει ιρινοτεκάνη (100 mg/5ml) το οποίο φέρει ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και επίπωμα (αποσπώμενο -τύπου flip off-).

Συσκευασία των 1, 10 και 20 φιαλιδίων.

Φιαλίδιο (κεχριμπαρόχρωμη ύαλος τύπου I) των 15 ml που περιέχει ιρινοτεκάνη (300 mg/15ml) το οποίο φέρει ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και επίπωμα (αποσπώμενο -τύπου flip off-).

Συσκευασία των 1, 5, 10 και 20 φιαλιδίων.

Φιαλίδιο (κεχριμπαρόχρωμη ύαλος τύπου I) των 25 ml που περιέχει ιρινοτεκάνη (500 mg/25ml) το οποίο φέρει ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και επίπωμα (αποσπώμενο -τύπου flip off-).

Συσκευασία των 1, 5, 10 και 20 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όπως ισχύει και με τους άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, η προετοιμασία και ο χειρισμός του IRINOTECAN/GENERICS θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή. Απαιτείται η χρήση προστατευτικών γυαλιών, μάσκας και γαντιών.

Εάν το διάλυμα του IRINOTECAN/GENERICS ή το διάλυμα της έγχυσης έρθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και επισταμένα την περιοχή με νερό και σαπούνι. Εάν το διάλυμα του IRINOTECAN/GENERICS ή το διάλυμα της έγχυσης έρθει σε επαφή με τους βλεννογόνους ξεπλύνετε αμέσως με νερό.

### Προετοιμασία για τη χορήγηση της ενδοφλέβιας έγχυσης

Όπως ισχύει και με τα άλλα ενέσιμα προϊόντα, ΤΟ ΔΙΑΛΥΜΑ ΠΡΟΣ ΕΓΧΥΣΗ IRINOTECAN/GENERICS ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΖΕΤΑΙ ΣΕ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΑΣΗΨΙΑΣ.

Εάν παρατηρηθεί ίζημα μέσα στα φιαλίδια ή έπειτα από τη διάλυση, το προϊόν θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες απόρριψης των κυτταροτοξικών παραγόντων.

Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο την απαιτούμενη ποσότητα του διαλύματος IRINOTECAN/GENERICS από το(α) φιαλίδιο(α), χρησιμοποιώντας μια κατάλληλη σύριγγα. Στη συνέχεια αραιώστε το διάλυμα του IRINOTECAN/GENERICS μέσα σε ένα σάκο ή φιάλη έγχυσης, που περιέχει 100 έως 250 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9 %, (9 mg/ml) ή διαλύματος γλυκόζης 5 % (50 mg/ml), προς τελική συγκέντρωση μεταξύ 4,62 mg/ml και 0,81 mg/ml.

Χορηγείστε με ενδοφλέβια (IV) έγχυση.

### Απόρριψη

Τα υπολείμματα του φαρμακευτικού προϊόντος καθώς και όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν στην αραιώση και τη χορήγησή του θα πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις συνήθεις νοσοκομειακές διαδικασίες που ισχύουν για την απόρριψη των κυτταροτοξικών παραγόντων σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις για την απόρριψη των επικίνδυνων απορριμμάτων.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

### Δικαιούχος προϊόντος:

Mylan S.A.S., 117 allée des Parcs, 69 800 Saint Priest, Γαλλία

### Υπεύθυνος Κυκλοφορίας για την Ελλάδα:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Λεωφόρος Βουλιαγμένης 577<sup>A</sup>, 164-51 Αργυρούπολη, τηλ: 210-9936410

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

45484/03-07-2009

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

03-07-2009

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιούνιος 2010