

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IRINOCAN/DEMO

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 20mg/ml

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Σύνθεση σε δραστική:

Το πυκνό διάλυμα IRINOCAN περιέχει 20mg/ml irinotecan hydrochloride trihydrate (ισοδύναμο με 17.33 mg/ml irinotecan).

Τα φιαλίδια IRINOCAN των 2 ml περιέχουν συνολικά 40 mg irinotecan hydrochloride trihydrate.

Τα φιαλίδια IRINOCAN των 5 ml περιέχουν συνολικά 100 mg irinotecan hydrochloride trihydrate.

Έκδοχα:

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IRINOCAN/DEMO ενδείκνυται για την θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού:

- 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 IRINOCAN σε συνδυασμό με cetuximab ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο ο οποίος εκφράζει τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), μετά από αποτυχία προηγούμενης κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας η οποία συμπεριλάμβανε το irinotecan.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Μόνο για ενήλικες. Το διάλυμα προς έγχυση IRINOCAN 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 IRINOCAN είναι 350 mg/m², ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 έως 90 λεπτών, χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες (βλ. λήμματα «Οδηγίες χρήσεως/χειρισμού και ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IRINOCAN σε συνδυασμό με την 5-fluorouracil (5FU) και folinic acid αξιολογήθηκαν με βάση το σχήμα που ακολουθεί (βλ. λήμμα «Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες»):

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

Η συνιστώμενη δόση του IRINOCAN 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 χορήγησης 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.

Τροποποιήσεις της δοσολογίας:

Το IRINOCAN 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 IRINOCAN και της 5-FU, όπου εφαρμόζεται, θα πρέπει να μειώνονται ανάλογα με το χειρότερο βαθμό 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 IRINOCAN και/ή της 5-FU, όπου είναι δυνατό, θα πρέπει να ελαττώνονται κατά 15%-20%:

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

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

Διάρκεια της θεραπείας:

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

Ειδικές ομάδες ασθενών:

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:

Κατά τη μονοθεραπεία: Η αρχική δόση του IRINOCAN θα πρέπει να καθορίζεται από τα επίπεδα της χολερυθρίνης στο αίμα [ως και 3 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. λήμμα «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες» και γι' αυτό είναι αυξημένος ο κίνδυνος τοξικότητας του αίματος. Επομένως σε αυτήν 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 IRINOCAN είναι 350 mg/m².

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

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

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

Δεν συνιστάται η χορήγηση του IRINOCAN σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, επειδή δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε αυτήν την κατηγορία ασθενών (βλ. λήμματα «Ιδιαίτερες 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' αυτήν της κατηγορία πληθυσμού, θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά εξαιτίας της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης μειωμένων βιολογικών λειτουργιών. Αυτή η κατηγορία πληθυσμού χρειάζεται πιο στενή παρακολούθηση (βλ. λήμμα «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

4.3 Αντενδείξεις

- Χρόνια φλεγμονή του εντέρου και/ή απόφραξη του εντέρου (βλ. λήμμα «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην irinotecan hydrochloride trihydrate ή σε ένα από τα έκδοχά του.
- Κύηση και γαλουχία (βλ. λήμματα «Κύηση και γαλουχία» και «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Τιμές χολερυθρίνης > 3 φορές από την ανώτερη φυσιολογική τιμή (βλ. λήμμα «Ιδιαίτερες 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. λήμμα 4.5).

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

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση του IRINOCAN θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυταροτοξικής χημειοθεραπείας και πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού εξειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής θεραπείας.

Δεδομένης της φύσης και της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, το IRINOCAN 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 ο ασθενής δεν συμμορφώνεται με τις οδηγίες όσον αφορά την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών (ανάγκη για άμεση και παρατεταμένη αντιδιαρροϊκή θεραπεία, σε συνδυασμό με λήψη μεγάλων ποσοτήτων υγρών κατά την εμφάνιση της όψιμης διάρροιας). Για αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αυστηρή νοσοκομειακή επίβλεψη.

Όταν το IRINOCAN χορηγείται ως μονοθεραπεία, συνήθως συνταγογραφείται με το δοσολογικό σχήμα κάθε 3 εβδομάδες. Ωστόσο, το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα 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 την χορήγηση του IRINOCAN και οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από τον επόμενο κύκλο χορήγησης.

Κατά τη μονοθεραπεία, ο μέσος χρόνος εμφάνισης της πρώτης υδαρούς κένωσης ήταν η 5^η ημέρα μετά την έγχυση του IRINOCAN. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώσουν ταχέως 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 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 IRINOCAN. 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 IRINOCAN για το πότε/εάν εμφανισθεί η διάρροια.

Η γενικώς συνιστώμενη, αντιδιαρροϊκή θεραπεία συνίσταται στη 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 καμιά περίπτωση η loperamide δεν θα πρέπει να χορηγηθεί για περισσότερο από 48 συνεχείς ώρες, σε αυτές τις δόσεις, λόγω του κινδύνου εμφάνισης παραλυτικού ειλεού αλλά 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, συστήνεται 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 προφυλακτικώς, 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. λήμμα «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»).

Αιματολογία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IRINOCAN 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. λήμμα «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. λήμμα «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. λήμμα «Αντενδείξεις»).

Ναυτία και έμετος

Πριν από κάθε χορήγηση IRINOCAN συνιστάται προφυλακτική αγωγή με αντιεμετικά. Ναυτία και εμετός έχουν αναφερθεί συχνά. Οι ασθενείς με έμετο που συνδέεται με όξιμη 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 θειική ατροπίνη (0.25 mg υποδορίως), εκτός εάν αντενδείκνυται κλινικώς (βλ. λήμμα «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που πάσχουν από άσθμα. Σε ασθενείς με οξύ και βαρύ χολινεργικό σύνδρομο, η χρήση της θειικής ατροπίνης συνιστάται προφυλακτικά κατά τη χορήγηση των επόμενων δόσεων του.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος

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

Ηλικιωμένοι

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

Ασθενείς με απόφραξη εντέρου

Οι ασθενείς αυτοί, δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με IRINOCAN μέχρι την αποκατάσταση της απόφραξης του εντέρου (βλ. λήμμα «Αντενδείξεις»).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε αυτή την κατηγορία πληθυσμού (βλ. λήμμα «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, φαινυτοΐνη, St John's Wort (Υπερικό / Βαλσαμόχορτο)] του κυτοχρώματος CYP3A4 ενδέχεται να μεταβάλλει το μεταβολισμό της irinotecan και πρέπει να αποφεύγεται (βλ. λήμμα 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 IRINOCAN 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. λήμμα 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/ Υπερικό /Βαλσαμόχορτο), 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. λήμμα 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.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες όσον αφορά στη χορήγηση του IRINOCAN σε εγκύους.

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

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

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

Γαλουχία

Η ¹⁴C-irinotecan ανιχνεύθηκε στο γάλα αρουραίων που θήλαζαν. 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 IRINOCAN (βλ. λήμμα «Αντενδείξεις»),

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για την πιθανότητα εμφάνισης ζάλης ή οπτικών διαταραχών μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση του IRINOCAN και να τους συστήνεται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανισθούν αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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 εξάνθημα ομοιάζον με ακμή 88%). Επομένως, αναφερθείτε στις πληροφορίες που αφορούν το cetuximab.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Όψιμη διάρροια

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

Κατά τη μονοθεραπεία:

Σοβαρή διάρροια παρατηρήθηκε στο 20% των ασθενών, οι οποίοι ακολούθησαν 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 5^η ημέρα μετά την έγχυση του IRINOCAN.

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

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

Έχουν αναφερθεί ασυνήθεις 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 θεραπευτικούς αντιεμετικά.

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

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

Αφυδάτωση

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

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

Άλλες γαστρεντερικές διαταραχές

Παρατηρήθηκε δυσκοιλιότητα σχετιζόμενη με το IRINOCAN 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.

Διαταραχές του αίματος

Η ουδετεροπενία αποτελεί μορφή δόσο-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 επιτυγχανόταν 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 επιτυγχανόταν 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 21,68% των κύκλων. Δεν παρατηρήθηκε βαριά θρομβοπενία (<50.000 κύτταρα/mm³). Μια περίπτωση περιφερειακής θρομβοπενίας με αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα αναφέρθηκε κατά/την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

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

Γενικές διαταραχές και αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης

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 IRINOCAN. Αυτά τα συμπτώματα εξαφανίστηκαν μετά από τη χορήγηση ατροπίνης (βλ. λήμμα «Ιδιαίτερες 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 IRINOCAN 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 ήταν σπάνιες.

Καρδιακές διαταραχές

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

Αναπνευστικές διαταραχές

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. λήμμα 4.4).

Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού

Η αλωπεκία ήταν πολύ συχνή και αναστρέψιμη. Ήπιες δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί αν και ήταν σπάνιες.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

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

Μυοσκελετικές διαταραχές

Έχουν αναφερθεί πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μυϊκή σύσπαση ή κράμπα 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 κρεανινίνης στον ορό παρατηρήθηκε στο 7,3% των

ασθενών.

Κατά την συνδυασμένη θεραπεία 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.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

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

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 IRINOCAN. Θα πρέπει να εφαρμόζονται να μέγιστα υποστηρικτικά μέτρα για την αποφυγή αφυδάτωσης λόγω της διάρροιας καινά, αντιμετωπίζονται θεραπευτικά οποιοσδήποτε 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 δραστηριότητα έναντι κυτταρικών σειρών ανθεκτικών στην doxorubicin και την vinblastine.

Επιπλέον, η irinotecan έχει ευρεία αντικαρκινική δραστηριότητα in vivo έναντι μοντέλων όγκων ποντικών (PO3 αδενοκαρκίνωμα παγκρεατικού πόρου, MA16/C μαστικό αδενοκαρκίνωμα. C38 και C51 αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου) και έναντι ανθρώπινων 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 δραστηριότητάς της η πιο σημαντική φαρμακολογική δράση της irinotecan είναι η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης.

Κλινικά δεδομένα

Κατά τη μονοθεραπεία:

Κλινικές μελέτες φάσεως II/III πραγματοποιήθηκαν 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 IRINOCAN αξιολογήθηκε σε 755 ασθενείς με τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου στην 5-FU κατά την είσοδο στη μελέτη.

Φάση III

	IRINOTECAN έναντι υποστηρικτικής θεραπείας		Τιμές p	IRINOTECAN έναντι 5FU		Τιμές p
	IRINOTECAN n=183	Υποστηρικτική θεραπεία n=90		IRINOTECAN n=127	5FU n=129	
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση στους 6 μήνες %	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται		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 σε μήνες	9.2*	6.5	p=0.0001	10.8*	8.5	p=0.0351

* : Στατιστικώς σημαντική διαφορά

Στις μελέτες φάσης II, που διεξήχθησαν σε 455 ασθενείς με το δοσολογικό σχήμα κάθε-3-εβδομάδες, η επιβίωση χωρίς επιδείνωση (progression free survival) στους 6 μήνες ήταν 30% και ο μέσος χρόνος επιβίωσης (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.

Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

Μια 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 (βλ. λήμμα «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης») είτε το εβδομαδιαίο. Στο δοσολογικό σχήμα κάθε 2 εβδομάδες, την ημέρα 1, τη χορήγηση 180 mg/m² IRINOCAN 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 IRINOCAN 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 2 δοσολογικά σχήματα που περιγράφονται πιο πάνω, η αποτελεσματικότητα του IRINOCAN αξιολογήθηκε σε 198 ασθενείς:

:

	Σχήματα συνδυασμού (n=198)		Εβδομαδιαίο σχήμα (n=50)		Σχήμα κάθε 2 εβδομάδες (n=148)	
	IRINOCAN +5FU/FA	5FU/FA	IRINOCAN +5FU/FA	5FU/FA	IRINOCAN +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	
Μέσος χρόνος μέχρι την επιδείνωση (μήνες)	6.7	4.4	7.2	6.5	6.5	3.7
τιμή p	p<0.001		ΜΣ		p=0.001	
Μέση διάρκεια ανταπόκρισης (μήνες)	9.3	8.8	8.9	6.7	9.3	9.5
τιμή p	ΜΣ		p=0.043		ΜΣ	
Μέση 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	
Μέσος χρόνος μέχρι 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	
Μέση 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-fluorouracil

FA : folinic acid

ΜΣ : Μη Σημαντικό

*: σύμφωνα με το πρωτόκολλο πληθυσμιακής ανάλυσης

Στο εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα η συχνότητα εμφάνισης της σοβαρής διάρροιας ήταν 44,4% για τους ασθενείς που έλαβαν IRINOCAN 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 IRINOCAN 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 ικανότητας (definitive deterioration performance status) ήταν σημαντικά παρατεταμένος για την ομάδα συνδυασμού του IRINOCAN 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 IRINOCAN. Η εξέλιξη της Ολικής Κατάστασης Υγείας/Ποιότητας Ζωής (Global Health Status/Quality of Life) ήταν ελαφρά καλύτερη για την ομάδα συνδυασμού του

IRINOCAN αν και μη σημαντική, δεικνύοντας ότι η αποτελεσματικότητα του IRINOCAN σε συνδυασμό μπορεί να επιτευχθεί χωρίς να επηρεάσει την ποιότητα ζωής.

Σε συνδυασμό με cetuximab:

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού cetuximab με irinotecan μελετήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες. Ένα σύνολο 356 ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό 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, ενός σκέλους μελέτη, 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	Μέση τιμή	95%CI	Μέση τιμή	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 σταθεροποιημένη νόσο για τουλάχιστον 6 εβδομάδες). ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση), OS = ολική επιβίωση, PFS = ελεύθερη επιδείνωσης επιβίωση.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού cetuximab με irinotecan ήταν υψηλή σε σχέση με τη μονοθεραπεία του cetuximab, σχετικά με 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 την συνολική επιβίωση (πηλίκο κινδύνου 0,91. $p=0,48$).

Φαρμακοκινητικά/Φαρμακοδυναμικά δεδομένα

Η ένταση των κυρίων τοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χορήγηση του IRINOCAN (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 εμφάνισε διφασικό ή τριφασικό μοντέλο. Η μέση κάθαρση στο πλάσμα ήταν 15 L/ώρα/m² και ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (Vss) 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 καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, 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. Κάθε μία 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 γλυκουρονίδωσης, 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 τον 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 στοιχεία για την ασφάλεια

Έχει δειχθεί ότι η irinotecan και το SN-38 είναι μεταλλαξιογόνος 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 IRINOCAN 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 δόσο-εξαρτώμενη και αναστρέψιμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σορβιτόλη, γαλακτικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και/ή υδροχλωρικό οξύ, ύδωρ ενεσίμων, άζωτο.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμμία γνωστή.

Μην το αναμγνύετε με άλλα φάρμακα.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

Το διάλυμα του IRINOCAN πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση, καθώς δεν περιέχει αντιβακτηριδιακό συντηρητικό. Εάν η ανασύσταση και η αραίωση πραγματοποιούνται υπό αυστηρώς άσηπτες συνθήκες (π.χ. σε σύστημα ροής αέρος), το διάλυμα του IRINOCAN θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί (ολοκληρωμένη έγχυση) μέσα σε 12 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (≤ 25) ή μέσα σε 24 ώρες εφόσον φυλάσσεται στους 2-8 °C μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C. Διατηρείτε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινα καραμελόχρωμα φιαλίδια των 2 ml και 5 ml με ελαστικό πώμα και κυάθιο από αλουμίνιο flip-off

Κάθε φιαλίδιο συσκευάζεται σε χάρτινο κουτί.

Τα φιαλίδια IRINOCAN 40mg περιέχουν 2 ml διαλύματος.

Τα φιαλίδια IRINOCAN 100mg περιέχουν 5 ml διαλύματος.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Όπως ισχύει και με τους άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, έτσι και το IRINOCAN θα πρέπει να προετοιμάζεται και να χειρίζεται με προσοχή. Απαιτείται η χρήση γυαλιών, μάσκας και γαντιών.

Εάν το διάλυμα του IRINOCAN 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 IRINOCAN 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 IRINOCAN 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 νεοπλασματικούς παράγοντες.

Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο την απαιτούμενη ποσότητα του διαλύματος IRINOCAN 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 IRINOCAN 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. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEMO ABEE

21^ο χλμ Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
14568 Κρυονέρι, Αττική.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

4245/08/4-6-09

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

04-06-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Απρίλιος 2011