

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IRITEC® 40 mg/2 ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

IRITEC® 100 mg/5 ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το πυκνό διάλυμα περιέχει 20 mg/ml irinotecan hydrochloride, trihydrate (που ισοδυναμούν με 17,33 mg/ml irinotecan).

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

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

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml και των 5 ml περιέχει, αντίστοιχα, 90 mg και 225 mg sorbitol (E420). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Πριν από την ανασύσταση, το IRITEC® είναι ένα διαυγές, ελαφρώς κίτρινο υγρό.

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση έχει pH μεταξύ 3,0 και 3,8 και ωσμωτικότητα 290 mosmol/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το IRITEC® ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο ορθοκολικό καρκίνο:

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

Το IRITEC® σε συνδυασμό με cetuximab ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο ο οποίος εκφράζει τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) μετά από αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, η οποία συμπεριελάμβανε το irinotecan.

Το IRITEC® σε συνδυασμό με 5-fluorouracil, folinic acid και bevacizumab ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του κόλου ή του ορθού.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

**Συνιστώμενη δοσολογία:**

Κατά τη μονοθεραπεία (για ασθενή που έχει υποβληθεί σε θεραπεία παλαιότερα):

Η συνιστώμενη δοσολογία του IRITEC® είναι 350 mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 έως 90 λεπτών, κάθε 3 εβδομάδες (βλέπε παραγράφους «Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός» και «Προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

### Κατά τη θεραπεία συνδυασμού (για ασθενή που δεν έχει υποβληθεί σε θεραπεία παλαιότερα):

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IRITEC® σε συνδυασμό με 5-fluorouracil (5FU) και folinic acid (FA) αξιολογήθηκαν κατά το σχήμα που ακολουθεί (βλέπε «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»):

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

Η συνιστώμενη δόση του IRITEC® είναι 180 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη άπαξ κάθε 2 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 έως 90 λεπτών, ακολουθούμενη από την έγχυση folinic acid και 5-fluorouracil.

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

Συνήθως, χρησιμοποιείται η ίδια δόση irinotecan με αυτή που χορηγήθηκε στους τελευταίους κύκλους του προηγούμενου δοσολογικού σχήματος που περιείχε irinotecan. Το irinotecan δεν πρέπει να χορηγείται πριν την πάροδο 1 ώρας, μετά το τέλος της έγχυσης του cetuximab.

Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης του bevacizumab, αναφερθείτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος bevacizumab.

### **Τροποποιήσεις της δοσολογίας:**

Το IRITEC® 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 της θεραπείας, οι δόσεις του IRITEC® και της 5FU όπου εφαρμόζεται, 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 σχετίζονται με τη θεραπεία.

Για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι δόσεις του IRITEC® 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 τροποποίηση της δοσολογίας του cetuximab, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με irinotecan, πρέπει να ακολουθούνται σύμφωνα με τις πληροφορίες που αφορούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αναφερθείτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος bevacizumab για τροποποίηση της δοσολογίας του bevacizumab όταν χορηγείται σε συνδυασμό με IRITEC®/5FU/FA.

### **Διάρκεια της θεραπείας:**

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

### **Ειδικές κατηγορίες ασθενών:**

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

- Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης μέχρι 1,5 φορά της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ΑΦΤ), η συνιστώμενη δόση IRITEC<sup>®</sup> είναι 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης που κυμαίνονται από 1,5 έως 3 φορές της ΑΦΤ, η συνιστώμενη δόση IRITEC<sup>®</sup> είναι 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης πάνω από το 3πλάσιο της ΑΦΤ, δεν πρέπει να χορηγείται το IRITEC<sup>®</sup> (βλ. παραγράφους «Αντενδείξεις» και «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία όσον αφορά τους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια στους οποίους χορηγείται θεραπεία συνδυασμού με IRITEC<sup>®</sup>.

**Ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια:** Δεν συνιστάται η χορήγηση του IRITEC<sup>®</sup> σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, επειδή δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε αυτή την κατηγορία ασθενών (βλέπε παραγράφους «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

**Παιδιατρικοί ασθενείς:** Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Irinotecan σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί, επομένως, το Irinotecan δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην ομάδα των παιδιατρικών ασθενών μέχρι να προκύψουν επιπλέον στοιχεία.

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

### 4.3 Αντενδείξεις

- Χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και/ή απόφραξη του εντέρου (βλέπε «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας στο irinotecan hydrochloride trihydrate ή σε ένα από τα έκδοχα του IRITEC<sup>®</sup>.
- Γαλουχία (βλέπε παραγράφους «Κύηση και γαλουχία» και «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Τιμές χολερυθρίνης > 3 φορές από την ανώτερη φυσιολογική τιμή (βλέπε παράγραφο «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Σοβαρή ανεπάρκεια του μυελού των οστών.
- Κατάσταση ικανότητας κατά WHO >2.
- Συγχορήγηση με St John's Wort (Υπερικό, Βαλσαμόχορτο) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Για επιπλέον αντενδείξεις του cetuximab ή του bevacizumab, αναφερθείτε στις πληροφορίες που αφορούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

#### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Δεδομένης της φύσης και της συχνότητας εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, το IRITEC® 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 σπάνιες περιπτώσεις όπου οι ασθενείς θεωρείται ότι δεν θα συμμορφώνονται με τις συστάσεις 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). Γι' αυτούς τους ασθενείς συνιστάται αυστηρή νοσοκομειακή επίβλεψη.

Όταν το IRITEC® χορηγείται ως μονοθεραπεία, συνήθως συνταγογραφείται με το δοσολογικό σχήμα κάθε -3- εβδομάδες. Ωστόσο το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα (βλέπε «Φαρμακολογικές ιδιότητες») μπορεί να ληφθεί υπόψη για τους ασθενείς που μπορεί να 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 IRITEC® και σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν από τον επόμενο κύκλο χορήγησης. Κατά τη μονοθεραπεία, ο μέσος χρόνος εμφάνισης της πρώτης υδαρούς κένωσης ήταν η 5<sup>η</sup> ημέρα μετά την έγχυση του IRITEC®. 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 ικανότητας  $\geq 2$  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 αυτή θα συνταγογραφηθεί από το τμήμα που χορήγησε το IRITEC®. 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 το γιατρό τους ή το τμήμα που χορήγησε το IRITEC® για το πότε/εάν εμφανισθεί διάρροια.

Η τρέχουσα συνιστώμενη αντιδιαρροϊκή θεραπεία συνιστάται στη χορήγηση υψηλών δόσεων loperamide (4 mg για την πρώτη λήψη και μετά 2 mg κάθε 2 ώρες). Η θεραπεία αυτή 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 και ούτε για λιγότερο από 12 ώρες.

Όταν η διάρροια συνδέεται με σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων  $< 500$  κύτταρα/ $\text{mm}^3$ ), 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,

- Σοβαρή διάρροια (η οποία απαιτεί την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών),
- Διάρροια η οποία επιμένει πέραν των 48 ωρών μετά από την έναρξη της χορήγησης υψηλών δόσεων loperamide.

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

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

## **Αιματολογία**

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IRITEC® 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 ουδετερόφιλων ≤ 1.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επειγόντως σε νοσοκομείο με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος.

Για τους ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρή αιματολογική τοξικότητα, συστήνεται η ελάττωση της δόσης για την επόμενη χορήγηση (βλέπε παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»).

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων και αιματολογικής τοξικότητας σε ασθενείς με σοβαρή 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.

Γενικές 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 του irinotecan (βλέπε παράγραφο «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες») και του κατά συνέπεια αυξημένου κινδύνου τοξικότητας του αίματος σε αυτή την κατηγορία των ασθενών.

Το Irinotecan δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης μεγαλύτερες από το 3πλάσιο της ΑΦΤ (βλέπε παράγραφο «Αντενδείξεις»).

## **Ναυτία και έμετος**

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

## **Οξύ χολινεργικό σύνδρομο**

Εάν εμφανιστεί οξύ χολινεργικό σύνδρομο (που καθορίζεται ως πρώιμη διάρροια και διάφορα άλλα συμπτώματα, όπως εφίδρωση, κοιλιακή άλγη, δακρύρροια, μύση και σιελόρροια), θα πρέπει να χορηγηθεί θεϊκή ατροπίνη (0,25 mg υποδορίως), εκτός εάν αντενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στους ασθενείς που πάσχουν από άσθμα. Σε ασθενείς με οξύ και σοβαρό χολινεργικό σύνδρομο, η χρήση της θεϊκής ατροπίνης συνιστάται προφυλακτικά κατά τη χορήγηση των επόμενων δόσεων του IRITEC®.

## **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 είναι θανατηφόρα. Στους παράγοντες κινδύνου οι οποίοι είναι πιθανό να συνδέονται με την ανάπτυξη διάμεσης πνευμονοπάθειας περιλαμβάνεται η χρήση πνευμονοτοξικών φαρμάκων, η ακτινοθεραπεία και οι παράγοντες διέγερσης αποικιών. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό πριν 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 IRITEC® σε αυτή τη κατηγορία ασθενών, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»).

## Ασθενείς με απόφραξη εντέρου

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

## Ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε αυτή την κατηγορία πληθυσμού (βλέπε «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. Ασυνήθεις περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, υπότασης ή κυκλοφορικής ανεπάρκειας έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με επεισόδια αφυδάτωσης συνδεδεμένα με διάρροια και/ή έμετο ή σηψαιμία. Θα πρέπει να λαμβάνονται αντισυλληπτικά μέτρα κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά από την παύση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.6).

Η συγχορήγηση του 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 τροποποιηθεί ο μεταβολισμός του irinotecan και πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του irinotecan και νευρομυϊκών αποκλειστών δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το IRITEC® 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 εκπολωτικών 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 στο 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 ενισχυμένη γλυκουρονιδίωση και η ενισχυμένη χολική απέκκριση μπορεί να συντελέσει στη μείωση της έκθεσης στο irinotecan και στους μεταβολίτες του.

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 το irinotecan χορηγείται μόνο του.

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 του irinotecan με έναν αναστολέα/επαγωγέα αυτής της μεταβολικής οδού μπορεί να τροποποιήσει το μεταβολισμό του irinotecan και πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μια μικρή φαρμακοκινητική μελέτη (n = 5), στην οποία συγχωρηγήθηκαν 350 mg/m<sup>2</sup> irinotecan με 900 mg St. John's Wort (Υπερικό, Βαλσαμόχορτο), παρατηρήθηκε 42% μείωση στις συγκεντρώσεις του ενεργού μεταβολίτη του irinotecan SN-38 στο πλάσμα.

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 (βλέπε παράγραφο 4.3).

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

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

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

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

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση:**

Δεν υπάρχουν πληροφορίες όσον αφορά στη χρήση του irinotecan σε εγκύους γυναίκες. Έχει δειχθεί ότι το irinotecan έχει εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση στα κουνέλια και τους αρουραίους. Γι' αυτό το IRITEC<sup>®</sup> δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν κριθεί απολύτως απαραίτητο.

##### **Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης/Αντισύλληψη:**

Θα πρέπει να συστήνεται στις γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης και λαμβάνουν IRITEC<sup>®</sup> να αποφύγουν την κύηση και να ενημερώσουν αμέσως το θεράποντα γιατρό τους, εφόσον διαπιστωθεί. Πρέπει να λαμβάνονται αντισυλληπτικά μέτρα από γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης και επίσης από άνδρες ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και τουλάχιστον επί τρεις μήνες μετά τη θεραπεία.

##### **Γαλουχία:**

Το <sup>14</sup>C-irinotecan ανιχνεύθηκε στο γάλα αρουραίων που θηλάζαν. Δεν είναι γνωστό, αν το irinotecan απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Κατά συνέπεια, εξαιτίας του ενδεχόμενου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη, η γαλουχία θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IRITEC<sup>®</sup> (βλέπε «Αντενδείξεις»).



#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε αυτήν την παράγραφο, αφορούν το irinotecan. Δεν έχει αποδειχθεί ότι το προφίλ ασφαλείας του irinotecan επηρεάζεται από το cetuximab ή αντιστρόφως. Σε συνδυασμό με το cetuximab, οι επιπλέον αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυτές που αναμένονταν με το cetuximab (όπως αιμοειδές εξάνθημα 88%). Επομένως, αναφερθείτε επίσης στις πληροφορίες του προϊόντος cetuximab.

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

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

Οι συχνότητες στον ακόλουθο πίνακα ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100, <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100), σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000).

MedDRA Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ Συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100, <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000, <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)
<b>Γαστρεντερικές Διαταραχές</b>					
<i>Μονοθεραπεία</i>	-Διάρροια <sup>1</sup> -Σοβαρή ναυτία -Σοβαρός έμετος	-Δυσκοιλιότητα <sup>2</sup>	-Ψευδομεμβρανώδης κολίτις <sup>10</sup> - Απόφραξη του εντέρου - Ειλεός - Γαστρεντερική αιμορραγία	-Βλεννογονίτιδα -Κοιλιακό άλγος -Κολίτις <sup>3</sup> -Διάρρηση του εντέρου -Συμπτωματική ή ασυμπτωματική παγκρεατίτιδα	
<i>Θεραπεία Συνδυασμού</i>	-Διάρροια <sup>1</sup>	-Σοβαρή ναυτία -Σοβαρός έμετος -Δυσκοιλιότητα <sup>2</sup>	-Ψευδομεμβρανώδης κολίτις <sup>10</sup> - Απόφραξη του εντέρου - Ειλεός - Γαστρεντερική αιμορραγία	-Βλεννογονίτιδα -Κοιλιακό άλγος -Κολίτις <sup>3</sup> -Διάρρηση του Εντέρου -Συμπτωματική ή ασυμπτωματική παγκρεατίτιδα	
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>					
<i>Μονοθεραπεία</i>	-Ουδετεροπενία -Αναιμία	-Πυρετός με σοβαρή ουδετεροπενία -Θρομβοπενία			
<i>Θεραπεία Συνδυασμού</i>	-Ουδετεροπενία -Αναιμία -Θρομβοπενία	-Πυρετός με σοβαρή ουδετεροπενία			-Περιφερειακή θρομβοπενία με αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα

<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>					
<i>Μονοθεραπεία</i>	-Πυρετός <sup>4</sup>	-Σοβαρό παροδικό οξύ χολινεργικό σύνδρομο <sup>9</sup> -Έντονη εξασθένιση	-Ηπιες αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης		
<i>Θεραπεία Συνδυασμού</i>		-Σοβαρό παροδικό οξύ χολινεργικό σύνδρομο <sup>9</sup> -Έντονη εξασθένιση -Πυρετός <sup>4</sup>			
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>					
<i>Μονοθεραπεία</i>	- Επεισόδια λοιμώξεων <sup>5</sup>	- Επεισόδια λοιμώξεων που συνδέονται με σοβαρή ουδετεροπενία και κατέληξαν σε θάνατο σε 2 περιπτώσεις	-Σηψαιμία		
<i>Θεραπεία Συνδυασμού</i>		- Επεισόδια λοιμώξεων <sup>5</sup> - Επεισόδια λοιμώξεων που συνδέονται με σοβαρή ουδετεροπενία και κατέληξαν σε θάνατο σε 1 περίπτωση	-Σηψαιμία		
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>					
<i>Μονοθεραπεία</i>	- Αφυδάτωση <sup>6</sup>			- Ανορεξία	
<i>Θεραπεία Συνδυασμού</i>	- Αφυδάτωση <sup>6</sup>			- Ανορεξία	
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>					
<i>Μονοθεραπεία</i>			- Υπόταση <sup>7</sup> - Καρδιο-κυκλοφορική ανεπάρκεια <sup>7</sup>	- Υπέρταση (κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά από αυτή)	
<i>Θεραπεία Συνδυασμού</i>			- Υπόταση <sup>7</sup> - Καρδιο-κυκλοφορική ανεπάρκεια <sup>7</sup>	- Υπέρταση (κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά από αυτή)	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>					
<i>Μονοθεραπεία</i>			- Νεφρική ανεπάρκεια <sup>7</sup>		
<i>Θεραπεία</i>			- Νεφρική		

Συνδυασμού			ανεπάρκεια <sup>7</sup>		
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>					
Μονοθεραπεία			- Δύσπνοια - Διάμεση πνευμονοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.4)		
Θεραπεία Συνδυασμού			- Δύσπνοια - Διάμεση πνευμονοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.4)		
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>					
Μονοθεραπεία	- Αναστρέψιμη αλωπεκία		- Ήπιες δερματικές αντιδράσεις		
Θεραπεία Συνδυασμού	- Αναστρέψιμη αλωπεκία		- Ήπιες δερματικές αντιδράσεις		
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>					
Μονοθεραπεία			- Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις	- Αναφυλακτικές /αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις	
Θεραπεία Συνδυασμού			- Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις	- Αναφυλακτικές /αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>					
Μονοθεραπεία				- Μυϊκή σύσπαση ή κράμπες - Πارانαισθησία	
Θεραπεία Συνδυασμού				- Μυϊκή σύσπαση ή κράμπες - Πارانαισθησία	
<b>Έρευνες</b>					
Μονοθεραπεία		-Αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών στον ορό (Βαθμοί 1 και 2) -Αύξηση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό (Βαθμοί 1 και 2) -Αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης στον ορό (Βαθμοί 1 και 2) -Αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης στον ορό (Βαθμοί 1 και 2)		- Υποκαλιαιμία <sup>8</sup> - Υπονατριαιμία <sup>8</sup>	- Αύξηση αμυλάσης και/ή λιπάσης
Θεραπεία Συνδυασμού	-Αύξηση των επιπέδων της	- Αύξηση των επιπέδων της		- Υποκαλιαιμία <sup>8</sup> - Υπονατριαιμία <sup>8</sup>	- Αύξηση αμυλάσης και/ή

	SGOT στον ορό (Βαθμοί 1 και 2) -Αύξηση των επιπέδων της SGPT στον ορό (Βαθμοί 1 και 2) -Αύξηση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό (Βαθμοί 1 και 2) -Αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης στον ορό (Βαθμοί 1 και 2)	χολερυθρίνης στον ορό (Βαθμός 3)			λιπάσης
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>					
Μονοθεραπεία					- Παροδικές διαταραχές του λόγου
Θεραπεία Συνδυασμού					- Παροδικές διαταραχές του λόγου

<sup>1</sup> Μπορεί να είναι σοβαρή, όψιμη και να συνδέεται με πυρετό

<sup>2</sup> Σχετίζεται με irinotecan και/ή loperamide

<sup>3</sup> Συμπεριλαμβανομένης τυφλίτιδας και ισχαιμικής ή ελκώδους κολίτιδας

<sup>4</sup> Πυρετός, απουσία λοίμωξης και χωρίς ταυτόχρονη σοβαρή ουδετεροπενία

<sup>5</sup> Χωρίς σοβαρή ουδετεροπενία

<sup>6</sup> Συνήθως συνδέεται με διάρροια και/ή έμετο

<sup>7</sup> Λόγω αφυδάτωσης που συνδέεται με διάρροια και/ή έμετο ή σηψαιμία

<sup>8</sup> Κυρίως σχετίζεται με διάρροια και/ή έμετο

<sup>9</sup> Κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν πρώιμη διάρροια, κοιλιακό άλγος, επιπεφυκίτιδα, ρινίτιδα, υπόταση, αγγειοδιαστολή, εφίδρωση, ρίγη, αδιαθεσία, ζάλη, οφθαλμικές διαταραχές, μύση, δακρύρροια, αυξημένη σιελόρροια.

<sup>10</sup> Μία περίπτωση αποδείχθηκε βακτηριολογικά (*Clostridium difficile*).

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις ως άνω αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες δίδονται παρακάτω:

### **Γαστρεντερικές διαταραχές**

#### ***Όψιμη διάρροια***

Η διάρροια (που εμφανίζεται σε περισσότερο από 24 ώρες μετά από τη χορήγηση) αποτελεί μία μορφή δοσο-περιοριστικής τοξικότητας του IRITEC®.

#### **Κατά τη μονοθεραπεία:**

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

#### **Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:**

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

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

### ***Ναυτία και έμετος***

#### **Κατά τη μονοθεραπεία:**

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

#### **Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:**

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

### ***Αφυδάτωση***

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

### ***Άλλες γαστρεντερικές διαταραχές***

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

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

Έχουν αναφερθεί ασυνήθεις περιπτώσεις απόφραξης του εντέρου, ειλεού ή γαστρεντερική αιμορραγία και σπάνιες περιπτώσεις κολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της τυφλίτιδας, της ισχαιμικής και της ελκώδους κολίτιδας. Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις διάτρησης του εντέρου. Άλλες ήπιες αντιδράσεις περιλαμβάνουν ανορεξία, κοιλιακό άλγος και βλεννογονίτιδα.

Σπάνιες περιπτώσεις συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής παγκρεατίτιδας συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με irinotecan.

### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Η ουδετεροπενία αποτελεί μορφή δόσο-περιοριστικής τοξικότητας. Η ουδετεροπενία ήταν αναστρέψιμη και μη αθροιστική. Ο μέσος 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 σοβαρή (αριθμός ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) στο 22,6 % των ασθενών. Από τους αξιολογήσιμους κύκλους, το 18 % παρουσίασε αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 1.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup> εκ των οποίων το 7,6 % με αριθμό ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>.

Πλήρης ανάκαμψη επιτυγχάνετο συνήθως μέχρι την 22<sup>η</sup> ημέρα.

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

Επεισόδια λοιμώξεων 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 κατέληξαν 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/mm<sup>3</sup>) παρατηρήθηκε στο 7,4 % των ασθενών και στο 1,8 % των κύκλων με 0,9 % με αριθμό αιμοπεταλίων ≤ 50.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και στο 0,2 % των κύκλων.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν ανάκαμψη μέχρι την 22<sup>η</sup> ημέρα.

#### Κατά τη θεραπεία συνδυασμού:

Ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 82,5 % των ασθενών και ήταν σοβαρή (αριθμός ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) στο 9,8 % των ασθενών.

Από τους αξιολογήσιμους κύκλους, το 67,3 % είχαν αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από 1000 κύτταρα/mm<sup>3</sup> εκ των οποίων το 2,7 % με αριθμό ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>.

Πλήρης ανάκαμψη επιτυγχάνετο συνήθως εντός 7-8 ημερών.

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

Επεισόδια λοιμώξεων 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 κατέληξαν σε θάνατο σε 1 περίπτωση.

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

Θρομβοπενία (< 100.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) παρατηρήθηκε στο 32,6 % των ασθενών και στο 21,8 % των κύκλων. Δεν παρατηρήθηκε σοβαρή θρομβοπενία (< 50.000 κύτταρα/mm<sup>3</sup>).

Μία περίπτωση περιφερειακής θρομβοπενίας με αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα αναφέρθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

#### Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις

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

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

##### **Οξύ χολινεργικό σύνδρομο**

Σοβαρό 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 IRITEC®. Αυτά τα συμπτώματα εξαφανίστηκαν μετά από τη χορήγηση ατροπίνης (βλέπε «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Η εξασθένιση ήταν έντονη 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 IRITEC® δεν έχει σαφώς καθορισθεί. Πυρετός απουσία λοίμωξης χωρίς ταυτόχρονη σοβαρή 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 όχι συχνές.

### **Αγγειακές διαταραχές**

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

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

Η εμφάνιση διάμεσης πνευμονοπάθειας με τη μορφή πνευμονικών διηθήσεων είναι όχι συχνή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με irinotecan. Έχουν αναφερθεί πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως δύσπνοια (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

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

### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

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

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

Έχουν αναφερθεί πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μυϊκή σύσπαση ή κράμπες και παραισθησία.

### **Έρευνες**

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

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

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

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

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

### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Μετά την κυκλοφορία του IRITEC® πολύ σπάνια αναφέρθηκαν περιπτώσεις παροδικών διαταραχών του λόγου που έχουν σχέση με την έγχυση του irinotecan.

## 4.9 Υπερδοσολογία

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

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κυτταροστατικό, αναστολέας της τοποϊσομεράσης I. Κωδικός ATC: L01XX19

#### Πειραματικά δεδομένα

Το Irinotecan είναι ένα ημι-συνθετικό παράγωγο της camptothecin. Είναι ένας αντινεοπλασματικός παράγοντας, που 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 το irinotecan επί της κεκαθαρμένης τοποϊσομεράσης I και πιο κυτταροτοξικό από το irinotecan έναντι αρκετών κυτταρικών σειρών όγκων σε ποντίκια και ανθρώπους.

Η αναστολή της DNA τοποϊσομεράσης I από το irinotecan ή το SN-38 προκαλεί απλές σχάσεις των ελίκων του DNA οι οποίες αναστέλλουν την πρόοδο της διχάλας αντιγραφής του DNA και είναι υπεύθυνες για την κυτταροτοξικότητα. Αυτή η κυτταροτοξική δράση αποδείχθηκε ότι είναι χρονο-εξαρτώμενη και ήταν ειδική για την φάση S.

*In vitro*, διαπιστώθηκε ότι το irinotecan και το SN-38 δεν ήταν σημαντικώς αναγνωρίσιμα από την P-glycoprotein MDR, και παρουσιάζει κυτταροτοξική δραστικότητα έναντι κυτταρικών σειρών ανθεκτικών στο doxorubicin και το vinblastine.

Επιπλέον, το irinotecan έχει ευρεία αντικαρκινική δραστικότητα *in vivo* σε μοντέλα όγκων ποντικών (P03 αδενοκαρκίνωμα παγκρεατικού πόρου, MA16/C μαστικό αδενοκαρκίνωμα, C38 και C51 αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου) και σε ανθρώπινα ετερολόγων μοσχευμάτων (Co-4 αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, Mx-1 μαστικό αδενοκαρκίνωμα, ST-15 και SC-16 γαστρικά αδενοκαρκινώματα). Το irinotecan είναι επίσης δραστικό επί όγκων που εκφράζουν την P-glycoprotein MDR (vincristine- και doxorubicin-ανθεκτικές P388 λευχαιμίες).

Εκτός της αντικαρκινικής δραστικότητας του IRITEC®, η πιο σχετική φαρμακολογική δράση του irinotecan είναι η αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης.

#### Κλινικά δεδομένα

##### Κατά τη μονοθεραπεία:

Κλινικές μελέτες φάσης II/III πραγματοποιήθηκαν σε περισσότερους από 980 ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο με το δοσολογικό σχήμα κάθε-3-εβδομάδες, στους οποίους είχε αποτύχει προηγούμενη θεραπεία με 5-FU. Η αποτελεσματικότητα του Irinotecan αξιολογήθηκε σε 765 ασθενείς με τεκμηριωμένη επιδείνωση όντας σε θεραπεία με 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 χωρίς επιδείνωση στους 6 μήνες (%)	ΔΕ	ΔΕ		33,5 *	26,7	p=0,03
Επιβίωση στους 12 μήνες (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Μέση επιβίωση (μήνες)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

ΔΕ: Δεν Εφαρμόζεται

\*: Στατιστικώς σημαντική διαφορά

Στις μελέτες φάσης II, που διεξήχθησαν σε 455 ασθενείς με το δοσολογικό σχήμα κάθε-3-εβδομάδες, η επιβίωση χωρίς επιδείνωση στους 6 μήνες ήταν 30 % και ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 9 μήνες. Ο μέσος χρόνος μέχρι 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/m<sup>2</sup> χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών για 4 συνεχόμενες εβδομάδες με ακόλουθο διάστημα διακοπής 2 εβδομάδες. Σε 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/m<sup>2</sup>, σε σύγκριση με το δοσολογικό σχήμα κάθε-3-εβδομάδες. Ο μέσος 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 ορθοκολικό καρκίνο, που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και οι οποίοι έλαβαν είτε το κάθε-2-εβδομάδες δοσολογικό σχήμα (βλέπε «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης») είτε το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα. Στο δοσολογικό σχήμα κάθε-2-εβδομάδες, την ημέρα 1, τη χορήγηση 180 mg/m<sup>2</sup> irinotecan άπαξ κάθε 2 εβδομάδες ακολούθησε η έγχυση folinic acid (200 mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών) και της 5-fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> ως bolus ενδοφλέβια χορήγηση, ακολουθούμενη από 600 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> irinotecan ακολούθησε η έγχυση folinic acid (500 mg/m<sup>2</sup> ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών) και μετά 5-fluorouracil (2.300 mg/m<sup>2</sup> 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 Irinotecan αξιολογήθηκε σε 198 ασθενείς:

	Σχήματα συνδυασμού (n=198)		Εβδομαδιαίο σχήμα (n=50)		Σχήμα κάθε 2 εβδομάδες (n=148)	
	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan +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 την ανάλυση του πληθυσμού του πρωτοκόλλου

Στο εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα, η συχνότητα εμφάνισης της σοβαρής διάρροιας ήταν 44,4% σε ασθενείς που έλαβαν Irinotecan σε συνδυασμό με 5FU/FA και 25,6% σε ασθενείς που έλαβαν 5FU/FA μόνο. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ουδετεροπενίας (αριθμός ουδετερόφιλων < 500 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) ήταν 5,8% σε ασθενείς που έλαβαν Irinotecan σε συνδυασμό με 5FU/FA και 2,4% σε ασθενείς που έλαβαν 5FU/FA μόνο.

Επιπλέον, ο μέσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση της οριστικής επιδείνωσης της κατάστασης ήταν σημαντικά παρατεταμένος για την ομάδα συνδυασμού του Irinotecan σε σχέση με την ομάδα που έλαβε μόνο 5FU/FA (p=0,046).

Η ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε σε αυτή τη μελέτη φάσης III χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-C30. Ο χρόνος έως την οριστική επιδείνωση εμφανιζόταν σταθερά αργότερα στις ομάδες του Irinotecan. Η εξέλιξη της Ολικής Κατάστασης Υγείας/Ποιότητας Ζωής ήταν ελαφρά καλύτερη για την ομάδα συνδυασμού του Irinotecan αν και μη σημαντική, δεικνύοντας ότι η αποτελεσματικότητα του Irinotecan σε συνδυασμό μπορεί να επιτευχθεί χωρίς να επηρεάσει την

ποιότητα ζωής.

#### Σε συνδυασμό με cetuximab:

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του 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 κυτταροτοξική θεραπεία που συμπεριελάμβανε το irinotecan και που είχαν ελάχιστο βαθμό γενικής κατάστασης κατά Karnofsky 60, αλλά η πλειοψηφία αυτών είχε βαθμό γενικής κατάστασης κατά Karnofsky  $\geq 80$ , έλαβαν τη θεραπεία συνδυασμού.

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

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

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των μελετών αυτών συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Study	N	ORR		DCR		PFS (μήνες)		OS (μήνες)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI
<b>Cetuximab+ irinotecan</b>									
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
<b>Cetuximab</b>									
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 (confidence interval)= διάστημα εμπιστοσύνης, DCR (disease control rate)= ποσοστό ελέγχου της νόσου (ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση ή με σταθερή νόσο τουλάχιστον για 6 μήνες), ORR (objective response rate)= ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη ή μερική ανταπόκριση), OS (overall survival time)= χρόνος συνολικής επιβίωσης, PFS (progression-free survival)= επιβίωση χωρίς επιδείνωση

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του cetuximab με irinotecan ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία του cetuximab, σχετικά με το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) και την επιβίωση χωρίς επιδείνωση (PFS). Στην τυχαιοποιημένη μελέτη δεν αποδείχθηκε επίδραση επί της συνολικής επιβίωσης (λόγος κινδύνου 0,91,  $p=0,48$ ).

#### Σε συνδυασμό με bevacizumab:

Σε μία ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, κλινική μελέτη φάσης III με συγκριτικό φάρμακο εκτιμήθηκε η bevacizumab σε συνδυασμό με Irinotecan/5FU/FA ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου ή του ορθού (Μελέτη AVF2107g). Η προσθήκη του

bevacizumab στο συνδυασμό Irinotecan/5FU/FA είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης. Το κλινικό όφελος, όπως μετρήθηκε από τη συνολική επιβίωση, φάνηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών, περιλαμβανομένων εκείνων που ορίζονται με βάση την ηλικία, το φύλο, την κατάσταση ικανότητας, την εντόπιση του αρχικού όγκου, τον αριθμό των αναμειγμένων οργάνων και τη διάρκεια της μεταστατικής νόσου. Αναφερθείτε επίσης στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος bevacizumab. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης AVF2107g συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

	AVF2107g	
	Ομάδα 1 Irinotecan/5FU/FA + Εικονικό φάρμακο	Ομάδα 2 Irinotecan/5FU/FA + Avastin <sup>a</sup>
Αριθμός ασθενών	411	402
Συνολική επιβίωση		
Μέσος χρόνος (μήνες)	15,6	20,3
95% Confidence Interval	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Λόγος κινδύνου <sup>b</sup>		0,660
Τιμή p		0,00004
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση		
Μέσος χρόνος (μήνες)	6,2	10,6
Λόγος κινδύνου		0,54
Τιμή p		< 0,0001
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης		
Ποσοστό (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Τιμή p		0,0036
Διάρκεια ανταπόκρισης		
Μέσος 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>b</sup>Σχετίζεται με την ομάδα ελέγχου.

### Φαρμακοκινητικά/Φαρμακοδυναμικά δεδομένα

Η ένταση των κυρίων τοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το Irinotecan (π.χ. λευκοουδετεροπενία και διάρροια) σχετίζεται με το 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, σε 60 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση το δοσολογικό σχήμα των 100 έως 750 mg/m<sup>2</sup> για 30 λεπτά κάθε 3 εβδομάδες, το irinotecan κατέδειξε πρότυπο αποβολής σε δύο ή τρεις φάσεις. Η μέση κάθαρση στο πλάσμα ήταν 15 L/h/m<sup>2</sup> και ο όγκος

κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση ( $V_{ss}$ ) ήταν  $157 \text{ L/m}^2$ . 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 χρόνο ημιζωής της τελικής αποβολής 13,8 ώρες. Στο τέλος της έγχυσης με τη συνιστώμενη δόση των  $350 \text{ mg/m}^2$ , οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις του irinotecan και του SN-38 στο πλάσμα ήταν  $7,7 \text{ μg/ml}$  και  $56 \text{ ng/ml}$ , αντίστοιχα και οι μέσες τιμές επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν αντίστοιχα  $34 \text{ μg.h/ml}$  και  $451 \text{ ng.h/ml}$ . 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 ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν 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 στις μελέτες φάσης I. Από όλες τις μελέτες φάνηκε ότι η συγκέντρωση του irinotecan (CPT-11) και του SN-38 αυξάνεται αναλογικά με τη χορηγούμενη δόση της CPT – 11. Η φαρμακοκινητική τους είναι ανεξάρτητη του αριθμού των προηγούμενων κύκλων και του σχήματος χορήγησης.

In vitro, η σύνδεση του 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  $^{14}\text{C}$  έδειξαν ότι ποσοστό μεγαλύτερο από 50% της δόσεως irinotecan που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως απεκκρίθηκε ως αναλλοίωτη ουσία, με το 33% να απεκκρίνεται στα κόπρανα, κυρίως μέσω της χολής και το 22% στα ούρα.

Κάθε μια από τις δύο μεταβολικές οδούς σχετίζεται τουλάχιστον με το 12% της δόσης:

- Υδρόλυση μέσω καρβοξυλεστερασών στον ενεργό μεταβολίτη SN-38. Ο SN-38 απομακρύνεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης και περαιτέρω μέσω χολικής και νεφρικής απέκκρισης (λιγότερο από 0,5% της δόσεως του irinotecan). Το γλυκουρονίδιο του SN-38 στη συνέχεια πιθανώς υδρολύεται στο έντερο.
- Οξειδώσεις εξαρτώμενες από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 3A οδηγούν σε άνοιγμα του εξωτερικού πιπεριδικού δακτυλίου σχηματίζοντας το APC (παράγωγο του αμινοπεντανοϊκού οξέος) και το NPC (πρωτοταγές αμινικό παράγωγο) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το αναλλοίωτο irinotecan αποτελεί την κύρια μορφή στο πλάσμα, ακολουθούμενο από το APC, το γλυκουρονίδιο του SN-38 και τον SN-38. Μόνο ο SN-38 εμφανίζει σημαντική κυτταροτοξική δράση.

Σε ασθενείς με τιμές χολερυθρίνης μεταξύ 1,5 έως 3 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, η κάθαρση του irinotecan μειώνεται κατά 40% περίπου. Σε αυτούς τους ασθενείς μια δόση των  $200 \text{ mg/m}^2$  irinotecan οδηγεί σε έκθεση του φαρμάκου στο πλάσμα συγκρίσιμη εκείνης που παρατηρήθηκε κατά τη δόση των  $350 \text{ mg/m}^2$  σε καρκινοπαθείς με φυσιολογικές παραμέτρους του ήπατος.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Έχει δειχθεί ότι το irinotecan και το SN-38 έχουν μεταλλαξιογόνο δράση σε in vitro δοκιμές χρωμοσωμικής εκτροπής επί των CHO κυττάρων καθώς και σε in vivo μικροπυρηνικές δοκιμές σε ποντίκια.

Ωστόσο, βρέθηκαν 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  $150 \text{ mg/m}^2$  (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 irinotecan 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 σοβαρότητα αυτών των εκδηλώσεων ήταν δόσο-εξαρτώμενη και αναστρέψιμη.

Το irinotecan έχει δείχθει ότι έχει εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση στα κουνέλια και τους αρουραίους. Γι' αυτό, το IRITEC® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε «Κύηση και γαλουχία») εκτός εάν κριθεί απολύτως απαραίτητο.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σορβιτόλη (E420),  
γαλακτικό οξύ,  
υδροξείδιο του νατρίου ή υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH στο 3,0 – 3,8)  
και ύδωρ για ενέσιμα.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από αυτά που περιγράφονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Φιαλίδια που δεν έχουν ανοιχθεί: 2 χρόνια.

Φιαλίδια μετά την ανασύσταση (μετά την αραιώση): Έχει αποδειχθεί φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση για 12 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ή για 24 ώρες στους 2°-8°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση καθώς και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι υπευθυνότητα του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2°-8°C, εκτός εάν η ανασύσταση έχει πραγματοποιηθεί κάτω από ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένα άσηπτες συνθήκες.

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

Τα φιαλίδια του IRITEC® πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C και να προστατεύονται από το φως. Για τη φύλαξη του προϊόντος μετά την αραιώση, παρακαλούμε αναφερθείτε στην παράγραφο 6.3.

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

#### **IRITEC® 40 mg:**

Ένα καφέ γυάλινο φιαλίδιο των 2ml, με ελαστικό πώμα από halobutyl.

#### **IRITEC® 100 mg:**

Ένα καφέ γυάλινο φιαλίδιο των 5ml, με ελαστικό πώμα από halobutyl.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Όπως ισχύει και με τους άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, έτσι και το IRITEC® πρέπει να προετοιμάζεται και να χειρίζεται με προσοχή. Απαιτείται η χρήση γυαλιών, μάσκας και γαντιών. Εάν το διάλυμα IRITEC® ή το διάλυμα για έγχυση έλθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως και με προσοχή, με νερό και σαπούνι. Εάν το διάλυμα IRITEC® ή το διάλυμα για έγχυση 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 IRITEC® ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΖΕΤΑΙ ΜΕ ΑΣΗΠΤΟ ΤΡΟΠΟ (βλέπε «Διάρκεια ζωής»).

Τα ανασυσταμένα παρεντερικά διαλύματα IRITEC® πρέπει να είναι διαυγή, ελαφρώς κίτρινου χρώματος υγρά.

Εάν παρατηρηθούν στερεά σωματίδια στα φιαλίδια ή στο ανασυσταμένο διάλυμα, το προϊόν πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τυποποιημένες διαδικασίες για τους κυτταροτοξικούς παράγοντες.

Αφαιρέστε με άσηπτο τρόπο την απαιτούμενη ποσότητα του διαλύματος IRITEC® από το φιαλίδιο, με μια βαθμονομημένη σύριγγα 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 πρέπει να αναμειχθεί πλήρως με το χέρι, με περιστροφικές κινήσεις.

### **Απόρριψη:**

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BIANEX A.E.

Οδός Τατοΐου, 18<sup>ο</sup> χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών Λαμίας, 146 71 Νέα Ερυθραία, Ελλάδα

Τηλ. 210.8009111-120 Fax: 210.8071573

e-mail: [mailbox@vianex.gr](mailto:mailbox@vianex.gr)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

IRITEC® 40 mg/2 ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:

IRITEC® 100 mg/5 ml, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση:

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

27.05.2010

