



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Irinotecan Atb 20 mg/ ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține clorhidrat de topotecan trihidrat 20 mg.

Excipient: sorbitol 45 mg/ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Irinotecan Atb este recomandat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm colorectal avansat:

- în asociere cu 5-fluorouracil și acid folinic la pacienții la care nu s-a efectuat anterior chimioterapie pentru tratamentul formelor avansate ale bolii
 - ca monoterapie la pacienții la care nu s-a putut stabili o schemă de tratament care să conțină 5- fluorouracil.
- Irinotecan Atb în asociere cu cetuximab este indicat pentru tratamentul pacienților cu neoplasm colorectal metastazat cu exprimare a receptorilor factorului de creștere epidermică (EGFR) după eșecul terapiei citotoxice pe bază de irinotecan (vezi pct. 5.1).

Irinotecan Atb în asociere cu 5-fluorouracil, acid folinic și bevacizumab este indicat ca tratament de primă linie la pacienții cu carcinom metastazat al colonului sau rectului.

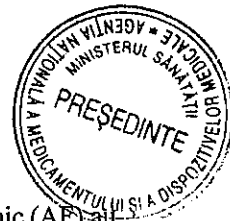
4.2 Doze și mod de administrare

Destinat exclusiv adulților. Irinotecan Atb concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat și perfuzat într-o venă periferică sau într-o venă centrală.

Doze recomandate:

În monoterapie (pentru pacienții tratați anterior)

Doza recomandată de Irinotecan Atb este de 350 mg/m² administrată ca perfuzie intravenoasă cu durată de 30 până la 90 minute, la intervale de trei săptămâni (vezi pct. 4.4 și pct. 6.6).



În tratament asociat (pentru pacienții care nu au urmat un tratament anterior)

- Irinotecan Atb asociat cu 5-fluorouracil și acid folinic.

Siguranța și eficacitatea utilizării Irinotecan Atb în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și acid folinic (AF) au fost evaluate, în cazul următoarei scheme terapeutice (vezi pct. 5.1): irinotecan asociat cu 5 FU/AF la intervale de 2 săptămâni. Doza recomandată de Irinotecan Atb este de 180 mg/m² administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 până la 90 minute o dată la intervale de 2 săptămâni, urmată de perfuzie cu acid folinic și 5-fluorouracil.

- Irinotecan Atb și cetuximab

Pentru doze și mod de administrare concomitent cu cetuximab, luați în considerare informațiile privind medicamentul cetuximab. În mod normal, este utilizată aceeași doză de irinotecan ca în ultimele cicluri terapeutice ale tratamentului anterior pe baza de irinotecan. Irinotecan Atb nu trebuie administrat la mai puțin de 1 oră de la oprirea perfuziei cu cetuximab.

- Irinotecan Atb și bevacizumab

Cu privire la dozele și modul de administrare pentru bevacizumab, luați în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului al bevacizumab.

Modificarea dozelor

Irinotecan Atb trebuie administrat după recuperarea corespunzătoare în urma evenimentelor adverse de gradul 0 și 1 pe scara NCI-CTC (Institutul National de Cancer din S.U.A – Criterii Comune de Toxicitate) și după ce diareea legată de tratament dispare complet.

La începerea următoarei administrări din cadrul tratamentului perfuzabil, doza de Irinotecan Atb - și cea de 5-FU, unde este cazul - trebuie reduse în funcție de magnitudinea maximă a evenimentelor adverse observate la perfuzarea anterioară. Tratamentul trebuie amânat cu 1 până la 2 săptămâni pentru a permite recuperarea completă în urma evenimentelor adverse determinate de tratament.

Atunci când apar următoarele evenimente adverse, trebuie aplicată o reducere cu 15 până la 20% a dozei de Irinotecan Atb și/sau 5-FU, acolo unde este cazul:

- toxicitate hematologică (neutropenie de gradul 4, neutropenie febrilă (neutropenie gradul 3-4 și febră gradul 2-4), trombocitopenie și leucopenie (gradul 4))
- toxicitate non-hematologică gradul (3-4).

Recomandările privind modificarea dozelor de cetuximab, atunci când acesta este asociat cu irinotecan, trebuie urmate în conformitate cu informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului al cetuximab. Luați în considerare Rezumatul caracteristicilor produsului al bevacizumab în cazul modificării dozelor de bevacizumab, atunci când acesta este asociat cu irinotecan/5-FU/AF.

Durata tratamentului

Tratamentul cu Irinotecan Atb trebuie continuat până când se observă o progresie obiectivă a bolii sau până când toxicitatea devine intolerabilă.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

Monoterapie

La pacienții cu status de performanță OMS (Organizația mondială a Sănătății - OMS) ≤ 2 , doza inițială de Irinotecan Atb trebuie determinată în funcție de valorile bilirubinemiei (de până la 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN)). La pacienții cu hiperbilirubinemie și timp de protrombină mai mare cu 50%, clearance-ul irinotecanului este diminuat (vezi pct. 5.2) și, ca urmare, riscul de toxicitate hematologică este crescut. Astfel, la această grupă specială de pacienți hemoleucograma trebuie monitorizată săptămânal.

- La pacienții cu valori ale bilirubinemiei de până la 1,5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale LSVN, doza recomandată de Irinotecan Atb este de 350 mg/m².

- La pacienții cu valori ale bilirubinemiei mai mari de 1,5 până la 3 ori LSVN, doza recomandată de Irinotecan Atb este de 200 mg/m².

- Pacienții cu valori ale bilirubinemiei de peste 3 ori mai mari decât LSVN nu trebuie tratați cu Irinotecan Atb (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică tratați cu Irinotecan Atb în asociere.



Pacienți cu insuficiență renală

Irinotecan Atb nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală, deoarece nu au fost efectuate studii la această grupă specială de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Irinotecan Atb nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu au fost desfășurate studii farmacocinetice specifice la vârstnici. Cu toate acestea, la această grupă specială de pacienți, dozele trebuie stabilite cu atenție, dată fiind frecvența mai mare de reducere a funcțiilor biologice. Această grupă specială de pacienți necesită supraveghere mai atentă (vezi pct.4.4).

4.3 Contraindicații

- Antecedente de reacții severe de hipersensibilitate la clorhidratul trihidrat de irinotecan sau la oricare dintre excipienți medicamentului
- Boală inflamatorie cronică intestinală și/sau obstrucție intestinală (vezi pct. 4.4).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Bilirubinemie de peste 3 ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.2 și 4.4).
- Insuficiență severă a măduvei osoase.
- Status de performanță OMS > 2
- Utilizare concomitentă cu preparate pe bază de plante medicinale care conțin *Hipericum Perforatum* (sunătoare) (vezi pct. 4.5)

Pentru contraindicațiile suplimentare privind cetuximab și bevacizumab, sau ale capecitabinei luați în considerare informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului al acestor medicamente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea Irinotecan Atb trebuie restricționată la unitățile medicale specializate în administrarea medicamentelor citotoxice iar administrarea trebuie efectuată doar sub supravegherea unui medic calificat în utilizarea chimioterapiei antineoplazice.

Dată fiind natura și incidența evenimentelor adverse, Irinotecan Atb va fi prescris în următoarele cazuri doar după evaluarea raportului dintre beneficiile anticipate și posibilele riscuri terapeutice:

- la pacienții prezentând un factor de risc, în special la cei cu status de performanță OMS = 2.
- în cazurile rare în care se consideră că este puțin probabil ca pacienții să respecte recomandările privind abordarea terapeutică a evenimentelor adverse (necesitatea tratamentului antidiareic imediat și prelungit asociat cu ingerarea de cantități mari de lichide la debutul diareei tardive).

Pentru astfel de pacienți se recomandă supraveghere strictă în spital.

De regulă, atunci când Irinotecan Atb este utilizat în monoterapie se recomandă schema de administrare la intervale de 3 săptămâni. Cu toate acestea, la pacienții la care este necesară o urmărire strictă sau cei care prezintă risc deosebit de neutropenie poate fi luată în considerare schema terapeutică cu administrare săptămânală (vezi pct. 5).

Diaree tardivă

Pacienții trebuie avertizați asupra riscului de apariție a diareei tardive, la mai mult de 24 de ore de la administrarea Irinotecan Atb și în orice moment înainte de administrarea următorului ciclu terapeutic. În cazul monoterapiei, timpul median până la apariția primului scaun lichid a fost de 5 zile de la administrarea perfuziei cu Irinotecan Atb. Pacienții trebuie să-și informeze rapid medicul curant despre apariția diareei și trebuie să înceapă imediat terapia corespunzătoare.

Pacienții cu un risc crescut de diaree sunt cei care au efectuat anterior radioterapie abdominală/abdominal-pelvică, cu hiperleucocitoză la momentul inițial, cu status de performanță OMS ≥ 2 și femeile. Dacă nu este tratată corespunzător, diareea poate pune viața în pericol, în special dacă pacientul este în același timp neutropenic. Imediat ce apare primul scaun lichid, pacientul trebuie să înceapă să bea cantități mari de lichide care conțin electroliti, iar terapia antidiareică trebuie inițiată imediat. Acest tratament antidiareic va fi prescris de către secția în care a fost administrat Irinotecan Atb. După externarea din spital, pacienții trebuie să-și procure medicamentele prescrise, astfel încât diareea să poată fi tratată imediat ce apare. Suplimentar, pacienții trebuie să-și informeze medicul sau clinica unde le-a fost administrat Irinotecan Atb când și dacă apare diareea.

Tratamentul antidiareic recomandat în mod obișnuit constă în doze mari de loperamidă (doza inițială 4 mg, ulterior 2 mg la intervale de 2 ore). Acest tratament trebuie continuat timp de 12 ore de la ultimul scaun lichid și nu trebuie modificat. Loperamida nu trebuie administrată în niciun caz mai mult de 48 de ore la aceste doze, din cauza riscului de ileus paralytic, dar tratamentul trebuie să dureze cel puțin 12 ore. În plus față de tratamentul antidiareic, atunci când diareea este asociată cu neutropenie severă (număr de neutrofile mai mic de 500 celule/mm³) trebuie administrat profilactic un antibiotic cu spectru larg. În plus față de tratamentul cu antibiotice, se recomandă spitalizare pentru abordarea terapeutică a diareei în următoarele cazuri:

- Diaree asociată cu febră
- Diaree severă (care necesită hidratare intravenoasă)
- Diaree care persistă mai mult de 48 de ore după inițierea terapiei cu doze mari de loperamidă.

Loperamida nu trebuie administrată profilactic, nici măcar la pacienții care au prezentat diaree tardivă în timpul ciclurilor terapeutice anterioare.

La pacienții care au prezentat diaree severă, se recomandă o reducere a dozei pentru ciclurile terapeutice ulterioare (vezi pct. 4.2).

Hematologie

În timpul tratamentului cu Irinotecan Atb este recomandată monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei. Pacienții trebuie avertizați asupra riscului de neutropenie și a semnificației febrei. Neutropenia febrilă (temperatura peste 38°C și număr de neutrofile mai mic sau egal cu 1000 celule/mm³) trebuie tratată de urgență, în spital, cu antibiotice cu spectru larg administrate intravenos. La pacienții care au prezentat evenimente hematologice severe, se recomandă o reducere a dozei pentru ciclurile terapeutice ulterioare (vezi pct. 4.2). La pacienții cu diaree severă există un risc crescut de infecție și de toxicitate hematologică. La acești pacienți trebuie efectuată hemoleucograma.

Insuficiența hepatică

Testele funcției hepatice trebuie efectuate la inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic. Monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei trebuie efectuată la pacienții cu valori ale bilirubinemiei de la 1,5 până la 3 ori mai mari decât LSVN, din cauza reducerii clearance-ului irinotecanului (vezi pct. 5.2), astfel, crescând riscul de toxicitate hematologică la această populație.

Pacienții cu valori ale bilirubinemiei de peste 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale nu trebuie tratați cu Irinotecan Atb (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu activitate redusă a uridin difosfat glucuronoziltransferazei (UGT)

O cale metabolică de inactivare a metabolitului activ al irinotecanului SN-38 este glucuronoconjugarea la SN-38 glucuronoconjugat (SN-38G) inactiv prin intermediul enzimei uridin difosfat glucuronoziltransferaza 1A1 (UGT 1A1). Acțiunea UGT 1A1 este redusă la persoanele cu polimorfism UGT 1A1*28 sau la cele cu deficit congenital de UGT 1A1 (sindrom Crigler-Najjar de tip 1 și 2). Datele dintr-o meta-analiză indică faptul că persoanele care sunt homozigote pentru alelele *28 ale UGT 1A1 prezintă un risc crescut de toxicitate hematologică (gradul III-IV) în urma administrării de irinotecan în doze moderate sau mari (>150 mg/m²). Legătura dintre genotipul UGT1A1 și apariția diareei induse de irinotecan nu poate fi exclusă. Dacă se administrează Irinotecan Atb la pacienți cunoscuți ca fiind homozigoți pentru polimorfismul *28 a UGT 1A1 trebuie utilizată doza inițială uzuală. Cu toate acestea, dată fiind relația dintre genotip și toxicitatea hematologică, persoanele cunoscute ca fiind homozigote pentru *28 a UGT 1A1 trebuie monitorizate atent pentru apariția toxicității hematologice. La acești pacienți, în cazul apariției toxicității hematologice intolerabile în stadiile incipiente ale tratamentului poate fi luată în considerare reducerea dozei. Nu este cunoscut exact cu cât trebuie redusă doza la această grupă specială de pacienți iar modificările ulterioare ale dozei trebuie efectuate pe baza tolerabilității individuale a pacienților la tratament.



Greața și vărsături

Înainte de fiecare administrare de Irinotecan Atb este recomandat un tratament profilactic cu antiemetice. A fost raportat frecvent greață și vărsături. Pacienții care prezintă vărsături asociate cu diaree tardivă trebuie spitalizați cât mai curând posibil pentru tratament.

Sindrom colinergic acut

Dacă apare sindromul colinergic acut (definit ca diaree precoce și diferite simptome cum sunt transpirație, crampe abdominale, lăcrimare, mioză și hipersalivație), trebuie administrat sulfat de atropină (0,25 mg subcutanat) cu excepția cazurilor în care este contraindicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.8). Trebuie luate măsuri de precauție în tratamentul pacienților cu astm bronșic. La pacienții care prezintă sindrom colinergic acut și sever, este recomandată utilizarea profilactică a sulfatului de atropină la administrarea ulterioară de Irinotecan Atb.

Tulburări cardiace

Evenimente legate de ischemia cardiacă au fost observate după terapia cu irinotecan, în special la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente, alți factori de risc pentru bolile cardiace, sau chemoterapie citotoxică anterioară. În consecință, pacienții cu factori de risc cunoscuți trebuie monitorizați atent, și trebuie să minimalizeze toți factorii de risc modificabili (de exemplu: fumat, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia).

Efecte imunosupresive/Susceptibilitate crescută la infecții

Administrarea de vaccinuri vii sau vii atenuate la pacienții imunodeprimați de către agenții chimioteraputici, incluzând irinotecan, poate conduce la apariția de infecții severe sau chiar fatale. Vaccinarea cu vaccinuri vii trebuie evitată la pacienții care primesc tratament cu irinotecan. Se pot administra vaccinuri inactivate dar răspunsul poate fi diminuat.

Tulburări respiratorii

Apariția bolii pulmonare interstițiale manifestată sub formă de infiltrate pulmonare este mai puțin frecventă în timpul tratamentului cu irinotecan, dar boala poate fi letală. Factorii de risc posibil asociați cu apariția bolii pulmonare interstițiale includ utilizarea medicamentelor pneumotoxice, radioterapiei și a factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare. Pacienții cu factori de risc trebuie monitorizați strict cu privire la apariția simptomelor respiratorii înainte de și în timpul tratamentului cu irinotecan.

Vârstnici

La pacienții vârstnici, având în vedere frecvența mai mare a funcțiilor biologice diminuate, în special a funcției hepatice, alegerea dozei de Irinotecan Atb trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu obstrucție intestinală

Pacienții nu trebuie tratați cu Irinotecan Atb până ce nu dispare obstrucția intestinală (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu au fost desfășurate studii la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Alte atenționări

Au fost observate cazuri rare de insuficiență renală, hipotensiune arterială și insuficiență circulatorie la pacienții care au prezentat episoade de deshidratare determinată de diaree și/sau vărsături sau cu sepsis. Administrarea concomitentă de irinotecan împreună cu un inhibitor puternic (de exemplu ketoconazol) sau un inductor puternic al enzimei CYP 3A4 (de exemplu rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, sunătoare) poate modifica metabolizarea irinotecanului și, de aceea, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

În timpul și timp de cel puțin trei luni după oprirea tratamentului trebuie utilizate măsuri contraceptive (vezi pct. 4.6).

Acest medicament conține sorbitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu pot fi excluse interacțiunile dintre irinotecan și medicamentele blocante neuromusculare. Irinotecanul are o acțiune anticolinesterazică, iar medicamentele cu acțiune anticolinesterazică pot prelungi efectul de blocare neuromusculară al suxametonului și pot antagoniza blocarea neuromusculară determinată de medicamentele nedepolarizante.

Mai multe studii au demonstrat că administrarea concomitentă cu medicamente anticonvulsivante cu efect inductor asupra CYP 3A (de exemplu, carbamazepina, fenobarbital sau fenitoina) duce la reducerea expunerii la irinotecan, SN-38 și SN-38 glucuroconjugat, reducând efectele farmacodinamice. Efectele unor astfel de medicamente anticonvulsivante au fost reflectate printr-o scădere cu 50% sau mai mult a ASC a SN-38 și SN-38 glucuroconjugat. În plus față de efectul inductor asupra enzimei CYP 3A, creșterea glucuroconjugării și excreția biliară crescută contribuie la reducerea expunerii la irinotecan și la metabolizării sale.

Un studiu a demonstrat că administrarea concomitentă cu ketoconazol a dus la o reducere cu 87% a ASC a APC și o creștere cu 109% a ASC a SN-38, comparativ cu irinotecanul administrat în monoterapie.

Este necesară prudență la pacienții care utilizează concomitent medicamente cu efect inhibitor (de exemplu ketoconazol) sau inductor (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină) cunoscut asupra metabolizării medicamentelor prin intermediul izoenzimei 3A4 a citocromului P450. Administrarea concomitentă de irinotecan cu un inhibitor/inductor al acestei căi metabolice poate modifica metabolizarea irinotecanului și trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu farmacocinetic restrâns (n=5), în cadrul căruia a fost administrată o doză de 350 mg/m² concomitent cu preparate pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) 900 mg a fost observată o scădere cu 42% a concentrațiilor plasmatice ale metabolitului activ SN-38. Ca urmare, sunătoarea nu trebuie utilizată în același timp cu irinotecanul (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu 5-fluorouracil și acid folinic (5-FU/AF) în cadrul schemelor de tratament asociat nu modifică farmacocinetica irinotecanului.

Atazanavir Sulfat. Co-administrarea de atazanavir sulfat, un inhibitor de CYP3A și UGT1A1, prezintă potențial de expunere crescută la SN-38, metabolitul activ al irinotecanului. Medicii trebuie să fie atenți în caz de co-administrarea celor două medicamente.

Interacțiuni comune tuturor citotoxiceilor

Administrarea de anticoagulante este frecventă din cauza riscului de evenimente trombotice în afecțiunile canceroase. Dacă sunt indicați antagoniști de vitamină K, trebuie monitorizat mai frecvent INR-ul din cauza variabilității intra-individuale a trombogenicității și posibilității interacțiunilor dintre anticoagulante și terapia anti-canceroasă.

Asocieri contraindicate

- Vaccinul pentru febra galbenă: risc de reacție generalizată fatală la vaccin.

Asocieri nerecomandate

- Vaccinuri vii atenuate (cu excepția celui pentru febra galbenă): risc de afectări sistemice, posibil fatale (exemplu: infecții). Riscul este crescut la pacienții imunodeprimați de boala de bază. Se vor folosi vaccinuri inactivate atunci când este posibil (de exemplu poliomielita)

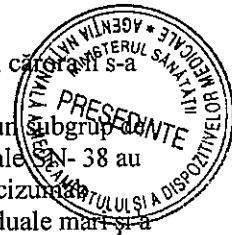
- Fenitoină: risc de exacerbară convulsiei ce rezultă din scăderea absorbției digestive a fenitoinii sau risc crescut de toxicitate datorită creșterii metabolizării hepatice de către fenitoină.

Asocieri de luat în considerare

- Ciclosporină, Tacrolimus: imunosupresie excesivă cu risc de limfoproliferare.

Nu există dovezi că profilul de siguranță al irinotecanului este influențat de cetuximab sau invers.

În cadrul unui studiu, concentrațiile plasmatice ale irinotecanului au fost similare la pacienții cărora le a fost administrat doar irinotecan/5-FU/AF comparativ cu cei la care a fost asociat bevacizumab. Concentrațiile plasmatice ale SN-38, metabolitul activ al irinotecanului, au fost analizate la un subgrup de pacienți (aproximativ 30 de pacienți în fiecare braț de tratament). Concentrațiile plasmatice ale SN-38 au fost în medie cu 33% mai mari la pacienții tratați cu irinotecan/5-FU/AF în asociere cu bevacizumab comparativ cu pacienții tratați doar cu irinotecan/5-FU/AF. Datorită variabilității interindividuale mari și a eșantionului redus, nu este clar dacă creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice de SN-38 a fost determinată de bevacizumab. A fost observată o ușoară creștere a frecvenței apariției diareei și leucopeniei, ca evenimente adverse. Au fost raportate mai multe reduceri ale dozei de irinotecan la pacienții tratați cu irinotecan/5-FU/AF în asociere cu bevacizumab. La pacienții la care apar diaree severă, leucopenie sau neutropenie în cazul asocierii de bevacizumab cu irinotecan, dozele de irinotecan trebuie modificate conform recomandărilor de la pct. 4.2.



4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitate

Nu există date privind efectul irinotecanului asupra fertilității, la om. La animale, reacțiile adverse ale irinotecanului asupra fertilității urmașilor au fost documentate (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu există nici o informație cu privire la utilizarea irinotecanului la gravide. Irinotecanul a avut efecte embriotoxice și teratogene la animale (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor din studiile la animale și a mecanismului de acțiune al irinotecanului, acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, în special în primul trimestru, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Avantajele tratamentului trebuie evaluate comparativ cu riscurile posibile pentru făt, în fiecare caz în parte.

Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă tratate cu irinotecan trebuie sfătuite să nu rămână gravide și să informeze imediat medicul curant în cazul apariției unei sarcini. Femeile aflate la vârstă fertilă și bărbații aflați la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și pe o perioadă de cel puțin 3 luni de la oprirea tratamentului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă irinotecanul este excretat în laptele matern, la om. La femelele de șobolan care alăptează, irinotecanul marcat cu ¹⁴C este excretat în lapte. În consecință, din cauza potențialului de reacții adverse la sugari, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu Irinotecan Atb (vezi pct. 4.3).

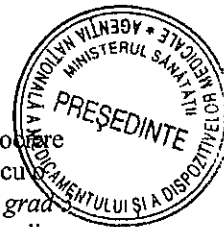
4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității apariției amețelii și a tulburărilor de vedere în primele 24 de ore de la administrarea Irinotecan Atb și sfătuiți să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă apar aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse prezentate la acest punct se referă la cele determinate doar de irinotecan. Nu există dovezi care să indice influențarea profilului de siguranță al irinotecanului de către cetuximab sau invers. În cazul asocierii cu cetuximab, reacțiile adverse raportate suplimentar au fost cele anticipate pentru cetuximab (cum sunt, erupțiile acneiforme, 88%). Prin urmare, trebuie să luați în considerare informațiile despre medicament ale cetuximab.

Reacții adverse la medicament observate la pacienți tratați cu capecitabină în asociere cu irinotecan, suplimentar celor observate în cazul capecitabinei în monoterapie sau cu o frecvență mai mare decât în cazul capecitabinei în monoterapie includ: *Reacții adverse foarte frecvente, de toate gradele:* tromboză/embolism; *Reacții adverse frecvente, de toate gradele:* reacții de hipersensibilitate, ischemie cardiacă/infarct miocardic; *Reacții adverse frecvente, de grad 3 și grad 4:* neutropenie febrilă. Pentru informații complete cu privire la reacțiile adverse ale capecitabinei, a se vedea rezumatul caracteristicilor produsului pentru capecitabină.



Reacții adverse la medicament de grad 3 sau grad 4 observate la pacienți tratați cu capecitabină în asociere cu irinotecan și bevacizumab, suplimentar celor observate în cazul capecitabinei în monoterapie sau cu irinotecan în asociere cu bevacizumab, frecvența mai mare decât în cazul capecitabinei în monoterapie includ: *Reacții adverse frecvente, de grad 3 și grad 4*: neutropenie, tromboză/embolism, hipertensiune arterială și ischemie cardiacă/infarct miocardic.

Pentru informații referitoare la reacțiile adverse determinate de asocierea cu bevacizumab, trebuie să luați în considerare rezumatul caracteristicilor produsului al bevacizumab.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt diaree precoce și tardivă, neutropenie, anemie, trombocitopenie, alopecie și febră în absența infecțiilor.

Manifestările de toxicitate care limitează dozele și reacțiile adverse care necesită asistența medicală imediată sunt: diaree precoce și tardivă care pot fi severe și refractare la tratament, neutropenie, greață și/sau vărsături și dificultăți la respirație.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate în următoarele categorii:

Foarte frecvente	>1/10
Frecvente	> 1/100 și < 1/10
Mai puțin frecvente	> 1/1000 și < 1/100
Rare	> 1/10000 și < 1/1.000
Foarte rare	(< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Următoarele reacții adverse considerate a fi posibil sau probabil legate de administrarea de irinotecan, au fost raportate la 765 de pacienți tratați cu doza recomandată de 350 mg/m² în monoterapie și la 145 de pacienți tratați cu irinotecan în doza recomandată de 180 mg/m² în asociere cu 5-FU/AF la intervale de 2 săptămâni.

Tulburari cardiace

Rare: hipertensiune arterială în timpul sau după perfuzare.

Tulburari hematologice și limfatice

Neutropenia este un efect toxic care limitează doza administrată. Neutropenia a fost reversibilă și nu este cumulativă; timpul median până la atingerea celei mai mici valori la care nu apar reacții adverse a fost de 8 zile, atât în cazul administrării în monoterapie cât și în cazul terapiei asociate.

Foarte frecvente

În monoterapie

La 78,7% dintre pacienți a fost observată neutropenie iar la 22,6% dintre pacienți aceasta a fost severă, cu un număr de neutrofile mai mic de 500 celule/mm³. Dintre ciclurile terapeutice evaluabile, 18% au prezentat un număr de neutrofile mai mic de 1000 celule/mm³, incluzând aici și 7,6% din cazuri unde numărul de neutrofile a fost mai mic de 500 celule/mm³. În general, recuperarea totală a fost atinsă în ziua 22. La 10,3% dintre pacienți (2,5% dintre ciclurile terapeutice), au apărut episoade infecțioase, care au fost asociate cu neutropenie severă la aproximativ 5,3% dintre pacienți (1,1% dintre ciclurile terapeutice), ducând la deces în 2 cazuri.

La aproximativ 58,7% dintre pacienți a fost raportată anemie (8% cu valori ale hemoglobinemiei mai mici de 8 g/dl și 0,9% cu valori ale hemoglobinemiei mai mici de 6,5 g/dl).

În terapie asociată

La 82,5% dintre pacienți a fost observată neutropenie iar la 9,8% dintre pacienți aceasta a fost severă, cu un număr de neutrofile mai mic de 500 celule/mm³. Dintre ciclurile terapeutice evaluabile 67,3% au prezentat un număr de neutrofile mai mic de 1000 celule/mm³, incluzând aici și 2,7% din cazuri unde numărul de neutrofile a fost mai mic de 500 celule/mm³. În general, recuperarea totală a fost atinsă în 7 - 8 zile. La 97,2% dintre pacienți a fost raportată anemie (2,1% cu valori ale hemoglobinemiei mai mici de 8 g/dl).

Trombocitopenia (mai puțin de 100000 celule/mm³) a fost observată la 32,6% dintre pacienți, în 21 dintre ciclurile terapeutice. Nu a fost observată apariția trombocitopeniei severe (mai puțin de 50000 celule/mm³).



Frecvente

În monoterapie

La 6,2% dintre pacienți și în 1,7% dintre ciclurile terapeutice a fost raportată febra însoțită de neutropenie severă.

Trombocitopenia (mai puțin de 100000 celule/mm³) a fost observată la 7,4% dintre pacienți și la 1,8% dintre ciclurile terapeutice, iar dintre acestea 0,9% cu un număr trombocite mai mic de 50000 celule/mm³ în 0,2% dintre ciclurile terapeutice. Aproape toți pacienții s-au recuperat până la ziua 22.

În terapie asociată

La 3,4% dintre pacienți și în 0,9% dintre ciclurile terapeutice a fost raportată febră însoțită de neutropenie severă. Episoadele infecțioase au apărut la aproximativ 2% dintre pacienți (0,5% dintre ciclurile terapeutice) și au fost asociate cu neutropenie severă la aproximativ 2,1% dintre pacienți (0,5% dintre ciclurile terapeutice), ducând la deces într-un singur caz.

Foarte rare

După punerea pe piață a fost raportat un caz de trombocitopenie periferică cu anticorpi antiplachetari.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte rare

În perioada după punerea pe piață au fost raportate cazuri foarte rare de tulburări de vorbire tranzitorii asociate cu perfuzarea de irinotecan.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente

Apariția bolii pulmonare interstițiale, manifestată sub forma de infiltrate pulmonare, este mai puțin frecventă în timpul tratamentului cu irinotecan, dar poate fi letală. Au fost raportate efecte precoce, cum este dispnea (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Diaree tardivă

Diareea (care apare la mai mult de 24 de ore de la administrare) reprezintă un criteriu de toxicitate care limitează doza de irinotecan administrată.

Foarte frecvente

În monoterapie: la 20% dintre pacienții care au urmat recomandările privind abordarea terapeutică a diareei a fost observată diaree severă. Dintre ciclurile terapeutice evaluabile, în 14% dintre ele a apărut diaree severă. Timpul median până la apariția primului scaun lichid a fost de 5 zile de la administrarea perfuziei cu irinotecan.

În terapie asociată: la 13,1% dintre pacienții care au urmat recomandările privind abordarea terapeutică a diareei a fost observată diaree severă. Dintre ciclurile terapeutice evaluabile, în 3,9% dintre ele a apărut diaree severă.

Mai puțin frecvente

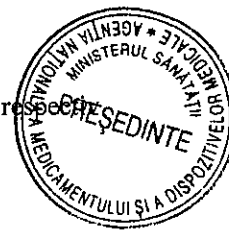
Au fost raportate cazuri izolate de colită pseudo-membranoasă, unul dintre ele fiind documentat din punct de vedere bacteriologic (*Clostridium difficile*).

Greață și vărsături

Foarte frecvente

În monoterapie: greață și vărsături (severe la aproximativ 10% dintre pacienții tratați cu antiemetice)

Frecvente



În terapie asociată: a fost observată o incidență mai mică a greței și vărsăturilor severe (la 2,1%, respectiv 2,8% dintre pacienți).

Deshidratare

Frecvente

Au fost raportate episoade de deshidratare asociată, în mod frecvent, cu diaree și/sau vărsături.

Mai puțin frecvente

Au fost observate cazuri mai puțin frecvente de insuficiență renală, hipotensiune arterială (care se poate manifesta sub forma de amețeli) și/sau insuficiență cardio-circulatorie la pacienții care au prezentat episoade de deshidratare asociată cu diaree și/sau vărsături.

Rare: au fost raportate cazuri rare de hipokaliemie și hiponatremie, cel mai adesea având legătură cu diareea și vărsăturile.

Alte tulburări gastro-intestinale

Frecvente

A fost observată constipație având legătura cu administrarea de irinotecan și/sau loperamida, după cum urmează:

- *în monoterapie:* la mai puțin de 10% dintre pacienți

- *în terapie asociată:* la 3,4% dintre pacienți.

Mai puțin frecvente

Au fost raportate cazuri rare de obstrucție intestinală, ileus sau hemoragie gastro-intestinală.

Rare

Au fost raportate cazuri rare de colită, incluzând inflamația cecumului (tiflita), colita ischemică și ulceroasă. Au fost raportate cazuri rare de perforație intestinală. Alte efecte ușoare includ anorexie, dureri abdominale și mucozită. Cazuri rare de pancreatită simptomatică și asimptomatică au fost asociate cu tratamentul cu irinotecan.

Tulburări renale și ale căilor urinare: în cazul administrării în monoterapie la 7,3% dintre pacienți au fost observate creșteri tranzitorii ușoare până la moderate ale creatininemiei.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente

Alopecia a fost foarte frecventă și reversibilă.

Mai puțin frecvente

Au fost raportate reacții cutanate ușoare.

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare

Au fost raportate reacții cu debut precoce cum sunt contracții musculare sau crampe și parestezie.

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente

La pacienții care au prezentat septicemie au fost observate cazuri rare de insuficiență renală, hipotensiune arterială sau insuficiență cardio-circulatorie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Sindrom colinergic acut

Frecvente

La 9% dintre pacienții tratați cu monoterapie și la 1,4% dintre cei tratați cu terapie asociată a fost observată apariția sindromului colinergic acut sever tranzitoriu. Principalele simptome au fost definite ca fiind diareea precoce și diverse alte simptome cum sunt dureri abdominale, conjunctivită, rinită, hipotensiune arterială, vasodilatație, transpirații, frisoane, stare generală de rău, amețeli, tulburări de vedere, mioza, lacrimare și hipersalivație, acestea apărând în timpul sau în decursul primelor 24 de ore de la perfuzarea Irinotecan Atb. Aceste simptome dispar după administrarea de atropina (vezi pct. 4.4).

Febra, apărută în absența unei infecții și fără asociere cu neutropenie severă, a apărut la 6,2% dintre pacienții tratați cu terapie asociată.



Astenia a fost severă la mai puțin de 10% dintre pacienții tratați în monoterapie și la 6,2% dintre pacienții tratați în terapie asociată. Relația de cauzalitate cu tratamentul cu irinotecan nu a fost stabilită în mod clar.

Foarte frecvente

Febra, apărută în absența unei infecții și fără asociere cu neutropenie severă, a fost prezentă la 12% dintre pacienții tratați cu monoterapie.

Mai puțin frecvente

Au fost raportate reacții ușoare la nivelul locului de administrare.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente

Au fost raportate reacții alergice ușoare.

Rare

Au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoidice.

Investigații diagnostice

Frecvente:

În monoterapie, au fost observate creșteri tranzitorii ușoare până la moderate ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, fosfatazei alcaline sau bilirubinei la 9,2%, 8,1% și, respectiv, 1,8% dintre pacienți, în absența metastazelor hepatice progresive. La 7,3% dintre pacienți au fost observate creșteri tranzitorii, ușoare până la moderate ale creatininemiei.

Foarte frecvente:

În terapia asociată, în absența metastazelor hepatice progresive, au fost observate creșteri tranzitorii (gradul 1 și 2) ale valorilor serice ale TGP (ALT), TGO (AST), concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline și bilirubinei, la 15%, 11%, 11% și, respectiv, 10% dintre pacienți.

Creșteri de gradul 3 au fost observate tranzitoriu la 0%, 0%, 0% și, respectiv, 1% dintre pacienți. Nu au fost observate creșteri de gradul 4.

Rare:

Au fost raportate hipokaliemie și hiponatremie, cel mai adesea determinate de diaree și vărsături.

Foarte rare:

Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale amilazei și/sau lipazei.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj cu doze de până la aproximativ două ori mai mari decât doza terapeutică recomandată, care pot fi letale. Cele mai semnificative reacții adverse raportate au fost neutropenia severă și diareea severă. Nu se cunoaște un antidot pentru irinotecan. Pentru prevenirea deshidratării determinată de diaree și pentru tratarea oricăror complicații infecțioase trebuie inițiat un tratament optim simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale optim.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antineoplazice: codul ATC: L01XX19.

Date experimentale

Irinotecanul este un derivat de semisinteză al camptotecinului. Este un medicament antineoplazic care acționează ca un inhibitor specific al ADN-topoizomerazei I. Acesta este metabolizat, în majoritatea țesuturilor prin intermediul carboxilesterazei la SN-38, care s-a dovedit a fi mai activ decât irinotecanul asupra topoizomerazei I purificate și mai citotoxic decât irinotecanul asupra mai multor tipuri de linii



celulare tumorale de rozătoare și umane. Inhibarea ADN-topoizomerazei I de către irinotecan sau SN-38 induce rupturi ale ADN-ului monocatenar care blochează replicarea ADN-ului și este responsabilă pentru citotoxicitate. S-a demonstrat că această acțiune citotoxică este dependentă de timp și este specifică fazei

In vitro, s-a constatat că irinotecanul și SN-38 nu sunt în mod semnificativ recunoscuți de glicoproteina P MDR și prezintă acțiune citotoxică asupra liniilor celulare rezistente la doxorubicină și vinblastină. În plus, irinotecanul prezintă *in vivo* o acțiune antitumorală cu spectru larg asupra modelelor tumorale murine (adenocarcinom pancreatic ductal P03, adenocarcinom mamar MA16/C, adenocarcinoame de colon C38 și C51) și asupra xenogrefelor umane (adenocarcinom de colon Co-4, adenocarcinom mamar Mx-1, adenocarcinoame gastrice ST-15 și SC-16). Irinotecanul este, de asemenea, activ asupra tumorilor care exprimă glicoproteina P MDR (leucemii P388 rezistente la vincristină și doxorubicină).

În afara acțiunii antitumorale, cel mai relevant efect farmacologic al irinotecanului este inhibarea acetilcolinesterazei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

După administrarea intravenoasă concentrația maximă plasmatică a CN-38 este atinsă în 30-90 de minute.

Distribuție:

Volumul de distribuție în starea de echilibru este de 150 l/m².

Legătura de proteinele plasmatică măsurată *in vitro* este de aproximativ 50% pentru irinotecan și de aproximativ 95% pentru SN-38.

Irinotecanul poate fi decelat în salivă și în lichidul pleural.

La om nu există date clare în ceea ce privește pasajul irinotecanului în LCR, în placentă și în lapte. La șobolani a fost observată o cantitate mică de radioactivitate în SNC, în placentă și în lapte, după administrarea de irinotecan marcat cu C¹⁴.

Metabolism:

Conversia metabolică a irinotecanului în metabolitul său activ SN-38 este mediată de carboxilesterază și are loc în ficat. SN-38 suferă ulterior o conjugare la un metabolit glucuronid care are, *in vitro*, de la 1/50 la 1/100 din activitatea citotoxică a SN-38.

Eliminare:

Irinotecanul se elimină urinar în proporție de 11-20%, SN-38 în proporție de <1% și SN-38 glucuronid, 3%. Excreția cumulată a irinotecanului și a metabolizilor săi, atât biliar cât și urinar într-un interval de 48 de ore este cuprinsă între 25 și 50%.

Farmacocinetica grupelor speciale de populație:

Insuficiența hepatică:

Farmacocinetica irinotecanului a fost studiată la 33 de pacienți cu cancer și insuficiență hepatică. Clearanceul irinotecanului a diminuat exponențial odată cu creșterea nivelului bilirubinei și a fosfatazei alcaline. La pacienții cu o bilirubinemie ce depășește de 1,5-3 ori limita superioară a normalului, clearance-ul irinotecanului este redus la 40%. La acești pacienți, o doză de irinotecan redusă la 200 mg/m² corespunde unei concentrații plasmatică comparabile celei observate la pacienții cu funcție hepatică normală, în urma administrării unei doze de 350 mg/m² de irinotecan.

Insuficiența renală:

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții cu insuficiență renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenicitate

Irinotecanul și SN-38 au prezentat mutagenitate *in vitro*, în testul aberației cromozomiale pe celule OHC (celule ovariene de hamster chinezesc), precum și *in vivo*, în testul micronucleilor, la șoarece. Totuși, aceștia nu au prezentat niciun potențial mutagen în cadrul testului Ames.

Carcinogenicitate

La șobolanii tratați timp de 13 săptămâni cu doza maximă de 150 mg/m² administrată săptămânal (care reprezintă mai puțin de jumătate din doza recomandată la om), nu au fost raportate tumori legate de tratament, timp de 91 de săptămâni după încheierea tratamentului.

Au fost efectuate studii de toxicitate cu irinotecan, administrat în doze unice și repetate, la șoarece, șobolan și câine. Principalele efecte toxice au fost observate la nivelul sistemelor hematopoietic și limfatic. La câine, a fost raportată diareea tardivă, asociată cu atrofia și necroza focală a mucoasei intestinale. De asemenea, la câine a fost observată alopecie. Severitatea acestor efecte a fost dependentă de doză și reversibilă.

Embriotoxicitate, fetotoxicitate și teratogenicitate

Irinotecan a prezentat efecte teratogene la șobolan și iepure la doze mai mici decât dozele terapeutice la om. Puii de șobolan cu malformații externe au avut o fertilitate redusă. Aceasta nu a fost observată la progeniturile care nu prezentau malformații externe. La femelele de șobolan gravide, s-a observat o greutate redusă a placentei, precum și scăderea ratei de supraviețuire fetale și tulburări de comportament la nou-născuți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid lactic (E 270)

Hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)

Sorbitol (E 420)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Nu există cazuri cunoscute de incompatibilitate.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a flacoanelor sigilate este de 2 ani.

După prima deschidere a flaconului : se utilizează imediat

După diluarea concentratului în soluții perfuzabile de glucoză 5% și clorură de sodiu 0,9%: se utilizează imediat

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, cu capacitatea de umplere de 5 ml, care conține 2 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, închis cu dop din cauciuc și sigilat cu capsă din aluminiu tip flip-off, prevăzută cu disc din material plastic.

Cutie cu un flacon din sticlă brună, cu capacitatea de umplere de 5 ml, care conține 5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, închis cu dop din cauciuc și sigilat cu capsă din aluminiu tip flip-off, prevăzută cu disc din material plastic.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Manipulare



Similar altor medicamente antineoplazice, irinotecan trebuie manipulat cu precauție. Soluțiile diluate trebuie preparate în condiții de asepsie, de către personal instruit și în spații special amenajate. Trebuie luate măsuri pentru a evita contactul cu pielea și cu mucoasele.



Instrucțiuni pentru diluare

Irinotecan Atb concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat administrării în perfuzie intravenoasă numai după diluarea anterior administrării în solvenții recomandați, fie clorură de sodiu 0,9% soluție perfuzabilă, fie glucoză 5% soluție perfuzabilă. În condiții de asepsie, rețineți volumul necesar de Irinotecan Atb concentrat pentru soluție perfuzabilă din flacon, cu ajutorul unei seringi calibrate și injectați într-o pungă sau flacon pentru perfuzie cu capacitatea de 250 ml. Perfuzia trebuie amestecată bine prin mișcări de rotație, efectuate manual.

Soluția trebuie utilizată imediat după reconstituire.

Dacă se observă orice fel de precipitat în flacoane sau după reconstituire, medicamentul trebuie eliminat în conformitate cu procedurile standard pentru medicamente citotoxice.

Instrucțiuni de protecție pentru prepararea soluțiilor perfuzabile de irinotecan

1. Trebuie utilizată o încăpere cu protecție și trebuie purtate mănuși și echipament de protecție. Dacă nu este disponibilă o încăpere cu protecție, trebuie utilizate mască și ochelari.
2. Recipientele deschise, cum ar fi flacoanele cu soluție injectabilă sau flacoanele cu soluție perfuzabilă și canulele, seringile, cateterele, tuburile utilizate și reziduurile de medicamente citostatice trebuie considerate ca deșeuri periculoase și trebuie eliminate în conformitate cu ghidurile locale privind manipularea DEȘEURILOR PERICULOASE.
3. Urmăriți instrucțiunile de mai jos în cazul scurgerilor:
 - trebuie purtat echipament de protecție
 - sticla spartă trebuie colectată și depozitată în recipientul pentru DEȘEURI PERICULOASE
 - suprafețele contaminate trebuie spălate în mod corespunzător cu cantități mari de apă rece
 - suprafețele spălate trebuie ulterior șterse bine, iar materialele utilizate pentru ștergere trebuie eliminate ca DEȘEURI PERICULOASE
4. Dacă irinotecan intră în contact cu tegumentul, zona trebuie clătită cu apă din abundență și, apoi, trebuie spălată cu săpun și apă. În cazul contactului cu mucoasele, spălați bine zona contaminată cu apă. Dacă prezentați disconfort, adresați-vă unui medic.
5. Dacă irinotecan intră în contact cu ochii, spălați bine cu apă din abundență. Adresați-vă imediat unui oftalmolog.

Eliminare

Toate obiectele utilizate pentru diluare și administrare sau care intră în contact cu irinotecan în orice fel, trebuie eliminate în conformitate cu ghidurile locale aplicabile pentru manipularea medicamentelor citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.,
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410, Iași,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4375/2012/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Martie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2012