

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Irinotekan Accord 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 20 mg irinotekanklorid trihidrata, što odgovara 17,33 mg irinotekana.

Jedna bočica od 2 ml sadrži 40 mg irinotekanklorid trihidrata (40 mg/2 ml)

Jedna bočica od 5 ml sadrži 100 mg irinotekanklorid trihidrata (100 mg/5 ml)

Jedna bočica od 15 ml sadrži 300 mg irinotekanklorid trihidrata (300 mg/15 ml)

Jedna bočica od 25 ml sadrži 500 mg irinotekanklorid trihidrata (500 mg/25 ml)

Jedna bočica od 50 ml sadrži 1000 mg irinotekanklorid trihidrata (1000 mg/50 ml)

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 45 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Blijedožuta, bistra otopina gotovo bez čestica. pH vrijednost se kreće u rasponu od otprilike 3,0 do 3,8, a osmolalnost u rasponu od otprilike 270 do 330 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Irinotekan Accord indiciran je za liječenje bolesnika s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom:

- u kombinaciji s 5-fluorouracilom i folinatnom kiselinom u bolesnika koji nisu prethodno primali kemoterapiju za uznapredovalu bolest,
- kao monoterapija u bolesnika kod kojih uspostavljeni režim liječenja koji sadrži 5-fluorouracil nije bio uspješan.

Irinotekan Accord u kombinaciji s cetuksimabom indiciran je za liječenje bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom s RAS mutacijom „divljeg tipa“, koji izražava receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) koji nisu prethodno liječeni od metastatske bolesti ili nakon neuspješnog citotoksičnog liječenja koje je sadržavalo irinotekan. (vidjeti dio 5.1).

Irinotekan Accord u kombinaciji s 5-fluorouracilom, folinatnom kiselinom i bevacizumabom indiciran je za provalnijsko liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva ili rektuma.

Irinotekan Accord u kombinaciji s kapecitabinom sa ili bez bevacizumaba indiciran je za prvolinijsko liječenje bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Samo za primjenu u odraslih. Irinotekan koncentrat za otopinu za infuziju treba ubrizgati u perifernu ili središnju venu.

Preporučeno doziranje:

U monoterapiji (za prethodno liječenog bolesnika):

Preporučena doza Irinotekan Accorda iznosi 350 mg/m², a daje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 do 90 minuta svaka tri tjedna (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6).

U kombiniranoj terapiji (za prethodno neliječenog bolesnika):

Sigurnost i učinkovitost Irinotekan Accorda u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5FU) i folinatnom kiselinom (FK) procijenjeni su prema sljedećem rasporedu (vidjeti dio 5.1).

- Irinotekan Accord plus 5FU/FK svaka 2 tjedna

Preporučena doza Irinotekan Accorda iznosi 180 mg/m², a primjenjuje se jednom svaka 2 tjedna u obliku intravenske infuzije u trajanju od 30 do 90 minuta, nakon čega slijedi infuzija folinatne kiseline i 5-fluorouracila.

Za doziranje i način primjene kod istovremenog liječenja cetuksimabom pogledajte informacije za ovaj lijek.

Uobičajeno se primjenjuje ista doza irinotekana kao u zadnjim ciklusima prethodnog režima liječenja koji je sadržavao irinotekan. Irinotekan se ne smije primjenjivati ranije od jednog sata nakon završetka infuzije cetuksimaba.

Za doziranje i način primjene bevacizumaba pogledajte sažetak opisa svojstava tog lijeka.

Za doziranje i način primjene kombinacije s kapecitabinom pogledajte dio 5.1, kao i odgovarajuće dijelove u sažetku opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Prilagodbe doziranja:

Irinotekan Accord treba primijeniti tek nakon odgovarajućeg oporavka od svih nuspojava stupnja 0 ili 1 prema NCI-CTC ljestvici (Zajednički kriteriji toksičnosti američkog Nacionalnog instituta za rak) i nakon potpunog prestanka proljeva povezanog s liječenjem.

Na početku sljedeće infuzije terapije, doza Irinotekan Accorda, i 5FU ako se koristi, treba se smanjiti prema najtežem stupnju nuspojava zabilježenih za prethodnu infuziju. Liječenje treba odgoditi za 1 do 2 tjedna kako bi se omogućio oporavak od svih nuspojava povezanih s liječenjem.

Kod sljedećih nuspojava treba smanjiti dozu Irinotekan Accorda i/ili 5FU, ako se koristi, za 15 do 20%:

- hematološka toksičnost [neutropenija stupnja 4, febrilna neutropenija (neutropenija stupnja 3-4 i groznica stupnja 2-4), trombocitopenija i leukopenija (stupnja 4)],

- nehematoloških toksičnosti (stupnja 3-4).

Preporuke za izmjene doze cetuksimaba kada se primjenjuje u kombinaciji s irinotekanom moraju se slijediti u skladu s informacijama za taj lijek.

Pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za bevacizumab za mjere koje treba poduzeti u slučaju nuspojava uzrokovanih bevacizumabom. Kod primjene kombinacije s kapecitabinom u bolesnika u dobi od 65 godina ili više preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 800 mg/m² dvaput dnevno u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za kapecitabin. Pogledajte i preporuke za izmjene doze u kombiniranom režimu liječenja navedene u sažetku opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Trajanje liječenja:

Liječenje Irinotekan Accordom treba nastaviti do pojave objektivne progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Posebne populacije:

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre:

U monoterapiji: Početnu dozu Irinotekan Accorda treba odrediti prema razinama bilirubina u krvi [do 3 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti (ULN)] u bolesnika s općim statusom od ≤ 2. U tih bolesnika s hiperbilirubinemijom i protrombinskim vremenom većim od 50%, klirens irinotekana je smanjen (vidjeti dio 5.2), zbog čega je povećan rizik od hepatotoksičnosti. Stoga u tih bolesnika treba tjedno kontrolirati kompletnu krvnu sliku.

- U bolesnika s vrijednostima bilirubina do 1,5 većim od ULN-a preporučena doza Irinotekan Accorda iznosi 350 mg/m².
- U bolesnika s vrijednostima bilirubina do 1,5 do 3 puta većim od ULN-a preporučena doza Irinotekan Accorda iznosi 200 mg/m².
- Pacijenti s vrijednostima bilirubina preko 3 puta većim od ULN-a ne smiju primati liječenje Irinotekan Accordom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nisu dostupni podaci o primjeni kombinirane terapije s Irinotekan Accordom u bolesnika s oštećenjem jetre.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega:

Ne preporučuje se primjene Irinotekan Accordom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega jer još nisu provedena ispitivanja u ovoj populaciji bolesnika. (Vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe:

Nisu provedena specifična farmakokinetička ispitivanja u starijih osoba. Međutim, treba pažljivo birati dozu u ovoj populaciji s obzirom na učestalije slabljenje bioloških funkcija. Ovu populaciju treba intenzivnije nadzirati (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost irinotekana u djece nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Potrebno je poduzeti mjere opreza prije rukovanja ili primjene lijeka

Irinotekan koncentrat za otopinu za infuziju je citotoksičan. Pogledajte dio 6.6 za informacije o razrjeđivanju, posebnim mjerama za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom.

4.3 Kontraindikacije

- Kronična upalna bolest crijeva i/ili opstrukcija crijeva (vidjeti dio 4.4).
- Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dojenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Vrijednosti bilirubina > 3 puta od gornje granice normalnog raspona (vidjeti dio 4.4).
- Teško zatajenje koštane srži.
- Opći status prema WHO > 2.
- Istovremena uporaba gospine trave (vidjeti dio 4.5).
- Živa atenuirana cjepiva (vidjeti dio 4.5).

Za dodatne kontraindikacije cetuksimaba, bevacizumaba ili kapecitabina pogledajte informacije za te lijekove.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Uporabu Irinotekan Accorda treba ograničiti na odjele specijalizirane za primjenu citotoksične kemoterapije i treba ga primjenjivati isključivo pod nadzorom liječnika kvalificiranog za primjenu protutumorske kemoterapije.

Zbog naravi i učestalosti nuspojava Irinotekan Accord propisivat će se samo u sljedećim slučajevima nakon procjene očekivanih koristi u odnosu na moguće rizike liječenja:

- u bolesnika kod kojih postoji faktor rizika, posebno u bolesnika s općim statusom prema WHO = 2.
- u nekoliko rijetkih slučajeva kada se smatra da se bolesnici vjerojatno neće pridržavati preporuka o liječenju nuspojava (potreba za neposrednim i produženim liječenjem proljeva u kombinaciji s visokim unosom tekućine kod nastupa kasnog proljeva). Za takve bolesnike preporučuje se strogi bolnički nadzor.

Kada se Irinotekan Accord koristi u monoterapiji, obično se propisuje s trojtjednim rasporedom doziranja. Međutim, može se razmotriti tjedni raspored doziranja (vidjeti dio 5.1) u bolesnika kojima je potrebno bliže praćenje ili kod kojih postoji poseban rizik od teške neutropenije.

Kasna pojava proljeva

Bolesnike treba upozoriti na rizik od kasne pojave proljeva koji nastaje više od 24 sata nakon primjene Irinotekan Accorda i u bilo kojem trenutku prije sljedećeg ciklusa liječenja. U monoterapiji prosječno vrijeme do pojave prve tekuće stolice bilo je 5 dana nakon infuzije Irinotekan Accorda. Bolesnici trebaju brzo obavijestiti svog liječnika o pojavi proljeva i odmah započeti odgovarajuće liječenje.

Povećan rizik od pojave proljeva postoji u onih bolesnika koji su ranije primali radioterapiju abdomena ili zdjelice, bolesnika s hiperleukocitozom na početku liječenja, bolesnici s općim statusom ≥ 2 te u žena. Ako se ne liječi pravilno, proljev može biti opasan po život, posebno ako bolesnik istovremeno ima neutropeniju.

Čim se pojavi tekuća stolica, bolesnik treba početi uzimati veliku količinu pića koje sadržavaju elektrolite i mora odmah započeti odgovarajuće liječenje proljeva. Liječenje proljeva propisuje odjel na kojem je bolesnik primio Irinotekan Accord. Nakon otpusta iz bolnice bolesnici trebaju nabaviti

propisane lijekove kako bi mogli liječiti proljev čim se pojavi. Pored toga, bolesnici o pojavi proljeva moraju obavijestiti svog liječnika ili odjel na kojem primaju Irinotekan Accord.

Liječenje proljeva koje se trenutačno preporučuje sastoji se od visokih doza loperamida (4 mg za početnu dozu, a zatim 2 mg svaka 2 sata). To se liječenje treba nastaviti 12 sati nakon zadnje tekuće stolice i ne smije se mijenjati. Loperamid se ni u kom slučaju ne smije uzimati u tim dozama duže od 48 sati uzastopno zbog opasnosti od pojave paralitičkog ileusa, ali ni kraće od 12 sati.

Kada je proljev povezan s teškom neutropenijom (broj neutrofila < 500 stanica/mm³), profilaktički antibiotik širokog spektra treba se pridodati terapiji za liječenje proljeva.

Uz liječenje antibioticima, u sljedećim slučajevima se za liječenje proljeva preporučuje hospitalizacija:

- proljev povezan s groznicom,
- teški proljev (za koji je potrebna intravenska hidracija),
- proljev koji traje duže od 48 sati nakon početka liječenja visokom dozom loperamida.

Loperamid se ne smije primjenjivati profilaktički, čak ni u bolesnika koji su u prethodnim ciklusima liječenja imali kasni proljev.

Bolesnicima koji su imali teški proljev se u sljedećim ciklusima liječenja preporučuje smanjenje doze lijeka (vidjeti dio 4.2).

Hematologija

U kliničkim ispitivanjima učestalost neutropenije stupnja 3 i 4 prema NCI CTC ljestvici bila je značajno viša u bolesnika koji su ranije primali radioterapiju abdomena ili zdjelice u odnosu na bolesnike koji nisu primali takvu radioterapiju. Bolesnici s vrijednostima bilirubina na početku ispitivanja od 1,0 mg/dl ili većim također su imali značajno veću vjerojatnost pojave neutropenije stupnja 3 ili 4 u prvom ciklusu liječenja u odnosu na bolesnike s vrijednostima bilirubina manjim od 1,0 mg/dl.

Preporučuje se tjedno kontroliranje kompletne krvne slike tijekom liječenja Irinotekan Accordom. Bolesnici trebaju biti svjesni opasnosti od pojave neutropenije i groznice. Febrilna neutropenija (temperatura > 38 °C i broj neutrofila ≤ 1.000 stanica/mm³) treba se hitno liječiti u bolnici pomoću intravenskih antibiotika širokog spektra.

Bolesnicima koji su imali teške hematološke nuspojave preporučuje se smanjenje doze u idućoj primjeni lijeka (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s teškim proljevom povećana je opasnost od pojave infekcija i hematološke toksičnosti. U bolesnika s teškim proljevom treba odrediti kompletnu krvnu sliku.

Oštećenje jetre

Testove funkcije jetre treba obaviti na početku liječenja i prije svakog ciklusa liječenja.

U bolesnika s vrijednostima bilirubina većim 1,5 do 3 puta od gornje granice normalnih vrijednosti (ULN) kompletnu krvnu sliku treba kontrolirati tjedno zbog smanjenog klirensa irinotekana (vidjeti dio 5.2) te stoga i povećanog rizika od hematotoksičnosti u ovoj populaciji. Za bolesnike s vrijednostima bilirubina > 3 puta većim od ULN-a (vidjeti dio 4.3).

Mučnina i povraćanje

Preporučuje se profilaktičko liječenje antiemeticima prije svakog liječenja Irinotekan Accordom. Često su zabilježene pojave mučnine i povraćanja. Bolesnike kod kojih se javi povraćanje povezano s kasnom pojavom proljeva treba hospitalizirati radi liječenja što je moguće prije.

Akutni kolinergični sindrom

Ako se pojavi akutni kolinergični sindrom (definiran kao rani proljev uz druge različite simptome kao što su znojenje, abdominalni grčevi, mioza i salivacija), treba primijeniti atropin sulfat (0,25 mg supkutano), osim ako to nije klinički kontraindicirano (vidjeti dio 4.8).

Ovi simptomi mogu se javiti tijekom ili nedugo nakon infuzije irinotekana i smatra se da su povezani s antikolinesteraznim djelovanjem ishodišnog spoja irinotekana te se očekuje da će se javiti češće pri višim dozama irinotekana.

Potreban je oprez u bolesnika s astmom. U bolesnika koji su imali akutni i teški kolinergični sindrom, pri sljedećim dozama Irinotekan Accorda preporučuje se profilaktička primjena atropin sulfata.

Poremećaji dišnog sustava

Intersticijska bolest pluća, koja se manifestira u obliku plućnih infiltrata, pojavljuje se manje često tijekom liječenja irinotekanom. Intersticijska bolest pluća može biti smrtonosna. Faktori rizika koji mogu biti povezani s nastankom intersticijske bolesti pluća uključuju pneumotoksične lijekove, radioterapiju te faktore stimulacije kolonija.

Bolesnike s faktorima rizika treba pažljivo nadzirati prije i tijekom liječenja irinotekanom zbog moguće pojave simptoma dišnog sustava.

Ekstravazacija

Iako irinotekan nije poznati plikavac, treba izbjegavati ekstravazaciju, a mjesto infuzije treba nadzirati radi pojave znakova upale na mjestu infuzije. U slučaju pojave ekstravazacije preporučuje se ispiranje mjesta i primjena leda.

Starije osobe

Zbog učestalijeg slabljenja bioloških funkcija, posebno funkcije jetre, u starijih bolesnika treba pažljivo odabrati dozu Irinotekan Accorda (vidjeti dio 4.2).

Kronična upalna bolest crijeva i/ili opstrukcija crijeva

Bolesnici se ne smiju liječiti Irinotekan Accordom do prestanka opstrukcije crijeva (vidjeti dio 4.3).

Funkcija bubrega

Zabilježeno je povećanje kreatinina u serumu ili ureje u krvi. Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega. Ovi događaji uglavnom se pripisuju komplikacijama infekcije ili dehidraciji povezanoj s mučninom, povraćanjem ili proljevom. Zabilježeni su i rijetki slučajevi disfunkcije bubrega uzrokovane sindromom lize tumora.

Radioterapija

U bolesnika koji su ranije primali radioterapiju abdomena ili zdjelice povećana je opasnost od pojave mijelosupresije nakon primjene irinotekana. Liječnici trebaju biti oprezni prilikom liječenja bolesnika koji su ranije primali značajnu količinu radioterapije (npr. >25% koštane srži je ozračeni unutar 6

tjedana prije početka liječenja irinotekanom). Ovoj populaciji može biti potrebna prilagodba doziranja (vidjeti dio 4.2).

Srčani poremećaji

Ishemija miokarda zabilježena je nakon liječenja irinotekana većinom u bolesnika s osnovnom srčanom bolešću, drugim poznatim faktorima rizika za srčane bolesti ili bolesnicima koji su prethodno primali citotoksičnu kemoterapiju (vidjeti dio 4.8).

Stoga bolesnike s poznatim faktorima rizika treba pažljivo nadzirati i poduzeti mjere za smanjenje svih faktora rizika na koje je moguće utjecati (npr. pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija).

Krvožilni poremećaji

Irinotekan se rijetko povezuje s tromboembolijskim događajima (plućna embolija, venska tromboza i arterijska tromboembolija) u bolesnika kod kojih postoji više faktora rizika pored osnovne neoplazme.

Bolesnici sa smanjenim djelovanjem gena UGT1A1

Bolesnici za koje se zna da slabo metaboliziraju UGT1A1, kao što su bolesnici s Gilbertovim sindromom (npr. homozigotni za varijaciju UGT1A1*28 ili *6), izloženi su povećanom riziku od teške neutropenije i proljeva nakon liječenja irinotekanom. Ovaj se rizik povećava s porastom doze irinotekana. Iako nije ustanovljeno precizno smanjenje doze za početnu dozu, treba razmotriti smanjenu početnu dozu irinotekana u bolesnika koji slabo metaboliziraju UGT1A1, osobito u bolesnika kod kojih se primjenjuju doze od $>180 \text{ mg/m}^2$ ili nemoćnih bolesnika. Kod ove populacije bolesnika potrebno je uzeti u obzir važeće kliničke smjernice za preporuke za doziranje. Kasnije doze mogu se povećati ovisno o tome kako svaki pojedinačni bolesnik podnosi liječenje. Genotipizacija UGT1A1 može se koristiti za identifikaciju bolesnika izloženih povećanom riziku od teške neutropenije i proljeva, ali jer klinička korisnost genotipizacije prije liječenja neizvjesna, jer polimorfizam UGT1A1 ne obuhvaća sve oblike toksičnosti zabilježene kod terapije irinotekanom (vidjeti dio 5.2).

Ostali

Rijetko su zabilježeni slučajevi bubrežne insuficijencije, hipotenzije ili cirkulatornog kolapsa u bolesnika koji su imali epizode dehidracije povezane s proljevom i/ili povraćanjem ili sepsu.

Istovremena primjena irinotekana sa snažnim inhibitorom (npr. ketokonazolom) ili induktorom (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, apalutamidom) enzima CYP3A4 može promijeniti metabolizam irinotekana i treba je izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Kontracepcija u žena reproduktivne dobi/muškaraca:

Zbog genotoksičnog potencijala, potrebno je upozoriti bolesnice reproduktivne dobi da koriste visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze irinotekana.

Zbog genotoksičnog potencijala, potrebno je upozoriti bolesnike koji imaju partnerice reproduktivne dobi da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 3 mjeseca nakon zadnje doze irinotekana (vidjeti dio 4.6).

Dojenje

Zbog potencijala nuspojava u dojenčadi, potrebno je prekinuti dojenje tijekom terapije lijekom Irinotekan Accord 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Upozorenja o pomoćnim tvarima:

Ovaj lijek sadrži sorbitol (vidjeti dio 2). Sorbitol je izvor fruktoze. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (engl. *hereditary fructose intolerance*, HFI) ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

Bebe i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticiran HFI. Lijekovi (koji sadrže fruktozu) primijenjeni intravenski mogu imati učinke opasne po život u pojedinaca s HFI-om i ne smiju se primijeniti u ovoj populaciji osim u slučaju da postoji nezaobilazna klinička potreba i nema zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome HFI-a.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Slučajevi u kojima je istovremena uporaba kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Gospina trava: smanjuje razine aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi. U malom farmakokinetičkom ispitivanju (n=5), u kojem se irinotekan 350 mg/m² primjenjivao zajedno s 900 mg gospine trave (*Hypericum perforatum*), zabilježeno je sniženje koncentracije aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi, za 42%. Prema tome, gospina trava ne smije se primjenjivati s irinotekanom.

Živa atenuirana cjepiva (npr. cjepivo protiv žute groznice): rizik od generalizirane reakcije na cjepiva, potencijalno smrtonosan. Istodobna primjena je kontraindicirana za vrijeme liječenja irinotekanom te još 6 mjeseci nakon prekida kemoterapije. Mrtva ili inaktivirana cjepiva mogu se primjenjivati, ali je moguće da će odgovor na takva cjepiva biti smanjen.

Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4)

Istodobna primjena irinotekana sa snažnim inhibitorima ili induktorima citokroma P450 3A4 (CYP3A4) može izmijeniti metabolizam irinotekana te je treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4):

Snažni induktori CYP3A4 i/ili UGT1A1: (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ili apalutamid):

Rizik od smanjenje izloženosti irinotekanu, SN-38 i SN-38 glukuronidu te smanjenih farmakodinamičkih učinaka. Nekoliko ispitivanja pokazalo je da istodobna primjena antikonvulziva koji su induktori CYP3A4 dovodi do smanjene izloženosti irinotekanu, SN-38 i SN-38 glukuronidu te smanjenih farmakodinamičkih učinaka. Učinci takvih antikonvulziva očitovali su se kao smanjenje površine ispod krivulje (AUC) lijeka SN-38 i SN-38G za 50% ili više. Pored indukcije enzima citokroma P450 3A, ubrzavanje glukuronidacije i pojačavanje izlučivanja putem žuči može dodatno utjecati na izloženost irinotekanu i njegovim metabolitima. Dodatno za fenitoin: rizik od pogoršanja konvulzija koje proizlaze iz smanjene probavne apsorpcije fenitoina uzrokovane citotoksičnim lijekovima.

Snažni inhibitori CYP3A4: (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonaol, inhibitori proteaze, klaritromicin, eritromicin, telitromicin):

Ispitivanje je pokazalo da je istovremena primjena ketokonazola dovela do smanjenja AUC-a aminopentanoične kiseline (APC) za 87% te povećanja AUC-a za SN-38 za 109% u usporedbi s primjenom irinotekana u monoterapiji.

Inhibitori UGT1A1: (npr. atazanavir, ketokonazol, regorafenib)

Rizik od povećanja sistemske izloženosti SN-38, aktivnom metabolitu irinotekana. Liječnici to trebaju uzeti u obzir ako se ova kombinacija ne može izbjeći.

Ostali inhibitori CYP3A4: (npr. krizotinib, idelalisib)

Rizik od povećanja toksičnosti irinotekana, zbog smanjenja metabolizma irinotekana izazvanog krizotinibom ili idelalisibom.

Mjere opreza prilikom uporabe

Antagonisti vitamina K: povećan rizik od krvarenja i trombotskih događaja kod tumorskih oboljenja. Ako su indicirani antagonisti vitamina K, potrebna je veća učestalost nadziranja INR-a (međunarodni normalizirani omjer).

Istodobna primjena koju treba razmotriti

Imunosupresivi: (npr. ciklosporin, takrolimus): prekomjerna imunosupresija uz rizik od limfoproliferacije.

Neuromuskulotorni blokatori: ne može se isključiti interakcija irinotekana s neuromuskularnim blokatorima. Budući da Irinotekan Accord ima antikolinesterazno djelovanje, lijekovi s antikolinesteraznim djelovanjem mogu produžiti učinak neuromuskularnog blokiranja suksametonija, što može antagonizirati neuromuskularnu blokadu nedepolarizirajućih lijekova.

Ostale kombinacije

5-fluorouracil/folinatna kiselina: istodobna primjena 5-fluorouracila/folinatne kiseline u kombiniranom režimu liječenja ne mijenja farmakokinetiku irinotekana.

Bevacizumab: rezultati namjenskog ispitivanja interakcija između lijekova nisu pokazali značajan učinak bevacizumaba na farmakokinetiku irinotekana i njegovog aktivnog metabolita SN-38. Međutim, to ne isključuje bilo koje povećanje toksičnosti uzrokovano njihovim farmakološkim svojstvima.

Cetuximab: ne postoje dokazi da cetuximab utječe na sigurnosni profil irinotekana ili obratno.

Antineoplastici (uključujući flucitozin kao prolijek za 5-fluorouracil)

Nuspojave irinotekana, poput mijelosupresije, mogu se pogoršati primjenom drugih antineoplastika koji imaju sličan profil nuspojava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija

Zbog genotoksičnog potencijala, potrebno je upozoriti bolesnice reproduktivne dobi da koriste visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze irinotekana (vidjeti dio 4.4).

Zbog genotoksičnog potencijala, potrebno je upozoriti bolesnike koji imaju partnerice reproduktivne dobi da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 3 mjeseca nakon zadnje doze irinotekana (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni irinotekana u trudnica. Irinotekan je pokazao embriotoksične i teratogene učinke u životinja (vidjeti dio 5.3). Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i

mehanizma djelovanja irinotekana, on se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je neophodno.

Žene reproduktivne dobi ne smiju početi uzimati irinotekan dok se ne isključi trudnoća. Potrebno je izbjegavati trudnoću ako jedan od partnera prima irinotekan.

Dojenje

Dostupni podaci su ograničeni, ali upućuju na to da se irinotekan i njegov metabolit izlučuju u majčino mlijeko. Zbog mogućih nuspojava u dojenčeta, dojenje se treba prekinuti za vrijeme liječenja irinotekanom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Plodnost

Nema podataka o učinku irinotekana na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama zabilježeni su utjecaji irinotekana na plodnost potomstva (vidjeti dio 5.3). **Prije početka uzimanja lijeka Irinotekan Accord 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju, razmotrite davanje savjeta bolesnicima da sačuvaju gamete.**

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Irinotekan Accord ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na mogućnost pojave omaglice ili poremećaja vida koji se mogu javiti unutar 24 sata nakon primjene Irinotekan Accorda te im preporučiti da ne upravljaju vozilima niti rade sa strojevima ako se ti simptomi pojave.

4.8 Nuspojave

KLINIČKA ISPITIVANJA

Podatci o nuspojavama ekstenzivno su prikupljene iz ispitivanja metastatskog kolorektalnog karcinoma, a učestalost je navedena ispod. Očekuje se da su nuspojave za druge indikacije slične onima za kolorektalni karcinom.

Najčešće ($\geq 1/10$), nuspojave irinotekana zbog kojih se morala ograničiti doza su kasna pojava proljeva (koji nastaje više od 24 sata nakon primjene) i poremećaji krvi uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju.

Neutropenija predstavlja toksičnu nuspojavu zbog koje se mora ograničiti doza. Neutropenija je bila reverzibilna i nije bila kumulativna; medijan javljanja najnižih vrijednosti bio je 8 dana i u monoterapiji i u kombiniranoj terapiji.

Vrlo često je zabilježen teški prolazni akutni kolinergični sindrom. Glavni simptomi definirali su se kao rana pojava proljeva i različiti drugi simptomi poput bolova u trbuhu, znojenja, mioza, i pojačana salivacija tijekom ili unutar 24 sata nakon infuzije irinotekana. Ovi simptomi nestaju nakon primjene atropina (vidjeti dio 4.4).

MONOTERAPIJA

Sljedeće nuspojave za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom irinotekana prijavilo je 765 bolesnika u preporučenoj dozi od 350 mg/m² u monoterapiji. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave zabilježene kod primjene irinotekana u monoterapiji (350 mg/m² svaka 3 tjedna)

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Preporučeni naziv
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Neutropenija, anemija
	Često	Trombocitopenija, febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Kolinergični sindrom
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev, povraćanje, mučnina, bolovi u trbuhu
	Često	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija (reverzibilna)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Upala sluznice, pireksija, astenija
Pretrage	Često	Povišen kreatinin u krvi, povišene transaminaze (ALT i AST), povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi

Opis odabranih nuspojava (monoterapija)

Pojava teškog proljeva zabilježena je u 20% bolesnika koji slijede preporuke za liječenje proljeva. Od evaluiranih ciklusa liječenja 14% bolesnika ima teški proljev. Prosječno vrijeme do pojave prve tekuće stolice bilo je 5 dana nakon infuzije irinotekana.

U 10% bolesnika koji su liječeni antiemeticima javili su se teška **mučnina i povraćanje**.

Konstipacija je zabilježena u manje od 10% bolesnika.

Neutropenija je zabilježena u 78,7% bolesnika i bila je teška (broj neutrofila < 500 stanica/mm³) u 22,6% bolesnika. Od evaluiranih ciklusa liječenja, 18% bolesnika je imalo broj neutrofila niži od 1000 stanica/mm³, uključujući 7,6% bolesnika s brojem neutrofila < 500 stanica/mm³. Potpuni oporavak obično se postizao do dana 22.

Febrilna neutropenija prijavljena je u 6,2% bolesnika i 1,7% ciklusa liječenja.

Infekcije su se javile u oko 10,3% bolesnika (2,5% ciklusa liječenja) i bile su povezane s teškom neutropenijom u oko 5,3% bolesnika (1,1% ciklusa liječenja) te su imale smrtni ishod u 2 slučaja.

Anaemija je prijavljena u oko 58,7% bolesnika (8% bolesnika s vrijednostima hemoglobina < 8 g/dl i 0,9% s vrijednostima hemoglobina $< 6,5$ g/dl).

Trombocitopenija (< 100.000 stanica/mm³) je zabilježena u 7,4% bolesnika i u 1,8% ciklusa liječenja s 0,9% bolesnika s brojem trombocita ≤ 50.000 stanica/mm³ i 0,2% ciklusa liječenja. Skoro svi bolesnici pokazali su oporavak do dana 22.

Akutni kolinergični sindrom

Teški prolazni akutni kolinergični sindrom zabilježen je u 9% bolesnika liječenih monoterapijom.

Teška **astenija** se javila u manje od 10% bolesnika liječenih monoterapijom. Uzročna povezanost s irinotekanom nije jasno utvrđena. Pireksija bez infekcije i bez istovremene teške neutropenije javila se u 12% bolesnika liječenih monoterapijom.

Laboratorijski testovi

Prolazno blago do umjereno povišene razine transaminaza, alkalne fosfataze ili bilirubina u serumu zabilježene su u 9,2%, odnosno 8,1%, odnosno 1,8% bolesnika bez progresivne metastaze jetre.

Prolazno blago do umjereno povišene razine kreatinina u serumu zabilježene su u 7,3% bolesnika.

KOMBINIRANA TERAPIJA

Nuspojave navedene u ovom dijelu odnose se na irinotekan. Ne postoje dokazi da cetuksimab utječe na sigurnosni profil irinotekana ili obratno. U kombinaciji s cetuksimabom dodatno zabilježene nuspojave bile su očekivane za cetuksimab (poput akneiformnog dermatitisa 88%). Informacije o nuspojavama irinotekana u kombinaciji s cetuksimabom potražite u sažetku opisa svojstava za te lijekove.

Sljedeće su nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih kapecitabinom u kombinaciji s irinotekanom pored nuspojava zabilježenih u monoterapiji kapecitabinom ili u skupinama s većom učestalošću u odnosu na monoterapiju kapecitabinom: *vrlo česte nuspojave svih stupnjeva: tromboza/embolija; česte nuspojave svih stupnjeva: preosjetljivost, ishemija/infarkt miokarda; česte nuspojave 3. i 4. stupnja: febrilna neutropenija.* Potpune informacije o nuspojavama kapecitabina potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Sljedeće su nuspojave 3. i 4. stupnja prijavljene u bolesnika liječenih kapecitabinom u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom pored nuspojava zabilježenih u monoterapiji kapecitabinom ili u skupinama s većom učestalošću u odnosu na monoterapiju kapecitabinom: *česte nuspojave 3. i 4. stupnja: neutropenija, tromboza/embolija, hipertenzija i srčana ishemija/infarkt.* Potpune informacije o nuspojavama kapecitabina i bevacizumaba potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za kapecitabin, odnosno bevacizumab.

Hipertenzija 3. stupnja bila je glavni značajni rizik prilikom dodavanja bevacizumaba bolusu irinotekana/5-FU/FK. Pored toga, došlo je do blagog povećanja proljeva i leukopenije 3./4. stupnja u liječenju kemoterapijom u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo bolus irinotekana/5-FU/FK. Ostale informacije o nuspojavama koje se javljaju u kombinaciji s bevacizumabom potražite u sažetku opisa svojstava lijeka za bevacizumab.

Irinotekan u kombinaciji s 5-FU i FK ispitivan je za metastatski kolorektalni karcinom. Sigurnosni podaci o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja pokazuju vrlo često zabilježene nuspojave 3. ili 4. stupnja prema NCI ili vjerojatno povezane nuspojave u poremećajima krvi i limfnog sustava, poremećajima probavnog sustava te poremećajima kože i potkožnog tkiva prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Sljedeće nuspojave za koje se smatra su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom irinotekana prijavilo je 145 bolesnika koji su liječeni irinotekanom u kombinaciji s 5FU/FK svaka dva tjedna u preporučenoj dozi od 180 mg/m².

Nuspojave zabilježene kod primjene irinotekana u kombiniranoj terapiji (180 mg/m² svaka 2 tjedna)		
MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Preporučeni naziv
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija, neutropenija, anemija
	Često	Febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Kolinergični sindrom
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev, povraćanje, mučnina
	Često	Bolovi u trbuhu, konstipacija
Pretrage	Vrlo često	Povišene transaminaze (AST i ALT), povišen bilirubin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija (reverzibilna)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Upala sluznice, astenija
	Često	Pireksija

Opis odabranih nuspojava (kombinirana terapija)

Pojava teškog proljeva zabilježena je u 13,1% bolesnika koji slijede preporuke za liječenje proljeva. Od evaluiranih ciklusa liječenja 3,9% bolesnika ima teški proljev.

Zabilježena je niža učestalost teške **mučnine i povraćanja** (2,1% bolesnika, odnosno 2,8% bolesnika).

Konstipacija povezana s irinotekanom i loperamidom zabilježena je u 3,4% bolesnika.

Neutropenija je zabilježena u 82,5% bolesnika i bila je teška (broj neutrofila < 500 stanica/mm³) u 9,8% bolesnika. Od evaluiranih ciklusa liječenja, 67,3% bolesnika je imalo broj neutrofila niži od 1000 stanica/mm³, uključujući 2,7% bolesnika s brojem neutrofila <500 stanica/mm³. Potpuni oporavak obično se postizao za 7-8 dana.

Febrilna neutropenija prijavljena je u 3,4% bolesnika i 0,9% ciklusa liječenja.

Infekcije su se javile u oko 2% bolesnika (0,5% ciklusa liječenja) i bile su povezane s teškom neutropenijom u oko 2,1% bolesnika (0,5% ciklusa liječenja) te su rezultirale 1 smrtnim ishodom.

Anaemija je prijavljena u 97,2% bolesnika (2,1% bolesnika s vrijednostima hemoglobina < 8 g/dl).

Trombocitopenija (< 100000 stanica/mm³) zabilježena je u 32,6% bolesnika i 21,8% ciklusa liječenja. Nije zabilježena teška trombocitopenija (< 50000 stanica/mm³).

Akutni kolinergični sindrom

Teški prolazni akutni kolinergični sindrom zabilježen je u 1,4% bolesnika liječenih kombiniranom terapijom.

Teška **astenija** se javila u 6,2% bolesnika liječenih kombiniranom terapijom. Uzročna povezanost s irinotekanom nije jasno utvrđena.

Pireksija bez infekcije i bez istovremene teške neutropenije javila se u 6,2% bolesnika liječenih kombiniranom terapijom.

Laboratorijski testovi

Prolazne promjene razina (1. i 2. stupnja) SGOT-a, SGPT-a, alkalne fosfataze ili bilirubina zabilježene su u 15%, odnosno 11%, odnosno 11%, odnosno 10% bolesnika bez progresivne metastaze jetre. Prolazna razina 3. stupnja zabilježena je u 0%, odnosno 0%, odnosno 0%, odnosno 1% bolesnika. Nije zabilježena razina 4. stupnja.

Povišene razine amilaze i/ili lipaze vrlo su rijetko prijavljivane.

Prijavljeni su rijetki slučajevi hipokalijemije i hiponatrijemije, većinom povezani s proljevom i povraćanjem.

OSTALE NUSPOJAVE PRIJAVLJENE U KLINIČKIM ISPITIVANJIMA S TJEDNIM REŽIMOM PRIMJENE IRINOTEKANA

Sljedeće dodatne nuspojave povezane s lijekom prijavljene su u kliničkim ispitivanjima s irinotekanom: bol, sepsa, anorektalni poremećaj, infekcija probavnog sustava kandidom, hipomagnezijemija, osip, znakovi na koži, poremećaj u hodu, konfuzija, glavobolja, sinkopa, navale crvenila, bradikardija, infekcija mokraćnog sustava, bol u dojka, povišena gama-glutamilttransferaza, ekstravazacija, i sindrom lize tumora, kardiovaskularni poremećaji (angina pectoris, srčani zastoj, infarkt miokarda, ishemija miokarda, periferni vaskularni poremećaj, vaskularni poremećaj) i tromboembolijske nuspojave (arterijska tromboza, cerebralni infarkt, cerebrovaskularni inzult, duboka venska tromboza, periferna embolija, plućna embolija, tromboflebitis, tromboza i iznenadna smrt) (vidjeti dio 4.4).

PRAĆENJE NAKON STAVLJANJA LIJEKA U PROMET

Nije poznata učestalost nuspojave u okviru praćenja nakon stavljanja lijeka u promet (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Preporučeni naziv
Infekcije i infestacije	Pseudomembranozni kolitis, od čega je jedan slučaj bakteriološki dokumentiran Clostridium difficile) Sepsa Gljivične infekcije* Virusne infekcije †

Poremećaji krvni i limfnog sustava	Trombocitopenija s antitrombocitnim protutijelima
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Dehidracija (zbog proljeva i povraćanja) Hipovolemija
Poremećaji živčanog sustava	Prolazni poremećaji govora, koji su u nekim slučajevima bili pripisani kolinergičkom sindromu primijećenom tijekom ili neposredno nakon infuzije irinotekana Parestezija Nevoljne mišićne kontrakcije
Srčani poremećaji	Hipertenzija (tijekom ili nakon infuzije) Kardiovaskularno zatajenje [‡]
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija [‡]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Intersticijska bolest pluća koja se manifestira kao plućni infiltrati javlja se manje često tijekom terapije irinotekanom; prijavljena je dispneja kao rani simptom (vidjeti dio 4.4) Dispneja (vidjeti dio 4.4) Štucanje
Poremećaji probavnog sustava	Crijevna opstrukcija Ileus: prijavljeni su i slučajevi ileusa bez prethodnog kolitisa Megakolon Gastrointestinalna hemoragija Kolitis; u nekim slučajevima kolitis su komplicirali ulceracija, krvarenje, ileus ili infekcija Tiflitis Ishemični kolitis Ulcerozni kolitis Simptomatsko ili asimptomatsko povećanje enzima gušterače Perforacija crijeva
Poremećaji jetre i žuči	Steatohepatitis Hepatička steatoza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožna reakcija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Grčevi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Oštećenje bubrega i akutno zatajenje bubrega, obično u bolesnika kod kojih dođe do infekcije i/ili deplecije volumena izazvano teškom gastrointestinalnom toksičnošću [‡] Bubrežna insuficijencija [‡]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcija na mjestu infuzije
Pretrage	Povišena amilaza Povišena lipaza Hipokalijemija Hiponatrijemija uglavnom povezana s proljevom i povraćanjem Povišene transaminaze (tj. AST i ALT) u odsustvu progresivnih metastaza na jetri

prijavljene su vrlo rijetko.

* npr. upala pluća uzrokovana *Pneumocystis jirovecii*, bronhopulmonalna aspergiloza, sistemska kandida.

† npr. herpes zoster, influenza, reaktivacija hepatitisa B, citomegalovirusni kolitis

‡ Zabilježeni su rijetki slučajevi insuficijencije bubrega, hipotenzije ili kardiovaskularnog zatajenja u bolesnika koji su doživjeli epizode dehidracije povezane s proljevom i/ili povraćanjem ili sepsom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Zabilježeni su slučajevi predoziranja pri dozama koje su bile otprilike dvostruko veće od preporučene terapijske doze i koje mogu biti smrtonosne. Najvažnije prijavljene nuspojave bile su teška neutropenija i teški proljev.

Zbrinjavanje

Nema poznatog protuotrova za Irinotekan Accord. Potrebna je maksimalna suportivna njega radi sprječavanja dehidracije uzrokovane proljevom i radi liječenja infektivnih komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ATK oznaka: L01CE02; inhibitor topoizomeraze I

Mehanizam djelovanja

Eksperimentalni podaci

Irinotekan je polusintetički derivat kamptotecina. To je antineoplastična tvar koja djeluje kao specifični inhibitor DNK topoizomeraze I. Metabolizira se karboksilesterazom u većini tkiva do metabolita SN-38, koji se pokazao djelotvorniji od irinotekana u pročišćenoj topoizomerazi I i više citotoksičan od irinotekana za nekoliko vrsta tumorskih stanica u glodavaca i ljudi. Inhibicija DNK topoizomeraze I pomoću irinotekana ili SN-38 uzrokuje lezije jednog lanca DNK čime se blokira replikacija uzvojnice DNK te ostvaruje citotoksični učinak. Taj je citotoksični učinak je ovisan o vremenu i specifičan za S fazu.

In vitro, nije utvrđeno da su irinotekan i SN-38 bili značajno prepoznati od P-glikoproteina MDR te pokazuju citotoksični učinak na stanične linije koje su rezistentne na doksorubicin i vinblastin.

Nadalje, u ispitivanjima *in vivo* irinotekan pokazuje široko antitumorsko djelovanje na tumorskim modelima glodavaca (P03 adenokarcinom pankreatičnog duktusa, MA 16/C adenokarcinom dojke, C38 i C51 adenokarcinomi kolona) i protiv ljudskih ksenografa (Co-4 adenokarcinom kolona, Mx-1 adenokarcinom dojke, ST-15 i SC 16 adenokarcinom želuca). Irinotekan je također djelotvoran protiv tumora koji izražava P-glikoprotein MDR (P388 leukemije rezistentne na vinkristin i doksorubicin).

Osim antitumorskog djelovanja irinotekana, najvažniji farmakološki učinak irinotekana inhibicija je acetilkolinesteraze.

Klinički podaci

Kombinirana terapija za prvolinijsko liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma

Kombinirana terapija s folinatnom kiselinom i 5-fluorouracilom

Provedeno je ispitivanje faze III s dvotjednim ili jednotjednim režimom doziranja u 385 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji nisu prethodno liječeni (vidjeti dio 4.2). U dvotjednom rasporedu doziranja, prvi dan primjenjuje se irinotekan u dozi od 180 mg/m²svaka 2 tjedna nakon čega slijedi infuzija folinatne kiseline (200 mg/m² intravenskom infuzijom u trajanju od 2 sata) i 5-fluorouracila (400 mg/m² u intravenskom bolusu, nakon čega slijedi intravenska infuzija 600 mg/m² u trajanju od 22 sata). Drugi dan primjenjuje se folinatna kiselina i 5-fluorouracil u istim dozama i prema istom rasporedu. U tjednom rasporedu doziranja primjenjuje se irinotekan u dozi od 80 mg/m², nakon čega slijedi infuzija folinatne kiseline (500 mg/m² intravenskom infuzijom u trajanju od 2 sata), a zatim infuzija 5-fluorouracila (intravenska infuzija 2300 mg/m² u trajanju od 24 sata) kroz 6 tjedana.

U ispitivanju kombiniranog liječenja s dva prethodno opisana rasporeda doziranja, djelotvornost irinotekana procijenjena je u 198 liječenih bolesnika:

	Kombinirani režimi (n=198)		Jednotjedni raspored doziranja (n=50)		Dvotjedni raspored doziranja (n=148)	
	Irinotekan +5FU/FK	5FU/FK	Irinotekan +5FU/FK	5FU/FK	Irinotekan +5FU/FK	5FU/FK
Stopa odgovora (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p vrijednost	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Prosječno vrijeme do progresije (mjeseci)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p vrijednost	p<0,001		NS		p=0,001	
Prosječno trajanje odgovora (mjeseci)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p vrijednost	NS		p=0,043		NS	
Prosječno trajanje odgovora i stabilizacije bolesti (mjeseci)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p vrijednost	p<0,001		NS		p=0,003	

Prosječno vrijeme do neuspjeha liječenja (mjeseci)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p vrijednost	p=0,0014		NS		p<0,001	
Prosječno preživljenje (mjeseci)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p vrijednost	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU : 5-fluorouracil

FA : folinatna kiselina

NS : nije značajno

*: analiza populacije prema planu ispitivanja

U jednotjednom rasporedu doziranja učestalost teškog proljeva bila je 44,4% u bolesnika koji su liječeni irinotekanom u kombinaciji s 5FU/FK i 25,6% u bolesnika koji su liječeni samo s 5FU/FK. Učestalost teške neutropenije (broj neutrofila < 500 stanica /mm³) bila je 5,8% u bolesnika koji su liječeni irinotekanom u kombinaciji s 5FU/FK i 2,4% u bolesnika koji su liječeni samo 5FU/FK.

Pored toga, srednje vrijeme do definitivnog pogoršanja općeg statusa bilo je značajno duže u skupini liječenoj kombiniranom terapijom irinotekanom u odnosu na skupinu liječenu samo 5FU/FK (p=0,046).

Kvaliteta života ocijenjena je u ovom ispitivanju faze III pomoću upitnika EORTC QLQ-C30. Vrijeme do definitivnog pogoršanja općeg statusa konstantno je bilo duže u skupinama liječenim irinotekanom. Opće zdravstveno stanje/kvaliteta života bila je nešto, iako ne značajno, bolja u skupini koja je liječena kombiniranom terapijom s irinotekanom, što pokazuje da se djelotvornost kombinirane terapije s irinotekanom mogla postići bez utjecaja na kvalitetu života.

Kombinirana terapija s bevacizumabom:

U randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III ispitivan je bevacizumab u kombinaciji s irinotekanom/5FU/FK kao prvolinijsko liječenje metastatskog karcinoma debelog crijeva ili rektuma (ispitivanje AVF2107g). Dodavanje bevacizumaba kombinaciji irinotekana/5FU/FK dovelo je do statistički značajnog povećanja ukupnog preživljenja. Klinička korist, koja se mjerila ukupnim preživljenjem, zabilježena je u svih prethodno definiranih podskupina bolesnika, uključujući skupine prema dobi, spolu, općem statusu, mjestu primarnog tumora, broju zahvaćenih organa i trajanju metastatske bolesti. Pogledajte i sažetak opisa svojstava lijeka za bevacizumab. Sažetak rezultata učinkovitosti iz ispitivanja AVF2107g prikazan je u sljedećoj tablici.

	AVF2107g	
	1. skupina Irinotekan/5FU/FK Placebo	2. skupina Irinotekan/5FU/FK bevacizumab^a
Broj bolesnika	411	402
Ukupno preživljenje		
Srednje vrijeme (mjeseci)	15,6	20,3

95%-tni interval pouzdanosti	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Omjer rizika ^b		0,660
p-vrijednost		0,00004
Preživljenje bez progresije bolesti		
Srednje vrijeme (mjeseci)	6,2	10,6
Omjer rizika		0,54
p-vrijednost		<0,0001
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (%)	34,8	44,8
95%-tni interval pouzdanosti	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-vrijednost		0,0036
Trajanje odgovora		
Srednje vrijeme (mjeseci)	7,1	10,4
25–75 percentila (mjeseci)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg svaka 2 tjedna.

^bu odnosu na kontrolnu skupinu.

Kombinirana terapija s cetuksimabom

EMR 62 202-013: U ovom randomiziranom ispitivanju na bolesnicima s metastatskim kolorektalnim karcinomom kod kojih metastatska bolest nije prethodno liječena uspoređena je kombinacija cetuksimaba i irinotekana plus infuzija 5-fluorouracila/folinatne kiseline (5-FU/FK) (599 bolesnika) s istom kemoterapijom u monoterapiji (599 bolesnika). Udio bolesnika s karcinomom s KRAS mutacijom „divljeg tipa“ u populaciji bolesnika ocjenjivih na KRAS status iznosio je 64%.

Sažetak podataka o učinkovitosti prikupljenih u ovom ispitivanju prikazan je u sljedećoj tablici:

Varijabilno/statično	Ukupna populacija		Populacija s KRAS „divljeg tipa“	
	Cetuksimab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuksimab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95%-tni interval pouzdanosti)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
p-vrijednost	0,0038		0,0025	
PFS				
Omjer rizika (95%-tni interval pouzdanosti)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-vrijednost	0,0479		0,0167	

FOLFIRI - irinotekan plus infuzija 5-FU/FK, ORR = stopa objektivnog odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom), PFS = vrijeme preživljenja bez progresije bolesti

Kombinirana terapija s kapecitabinom

Podaci iz randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze III (CAIRO) podupiru primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 1000 mg/m² tijekom dva tjedna svaka tri tjedna u kombinaciji s irinotekanom u prvolinijskom liječenju bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. Randomizirano je 820 bolesnika koji su primali sekvencijalno liječenje (n=410) ili kombinirano liječenje (n=410). Sekvencijalno liječenje sastojalo se od prvolinijskog liječenja kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana), drugolinijskog liječenja irinotekanom (350 mg/m² na dan 1) i trećelinijskog liječenja kombinacijom kapecitabina (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) s oksaliplatinom (130 mg/m² na dan 1). Kombinirano liječenje sastojalo se od prvolinijskog liječenja kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) u kombinaciji s irinotekanom (250 mg/m² na dan 1) (XELIRI) i drugolinijskog liječenja kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) s oksaliplatinom (130 mg/m² na dan 1). Svi ciklusi liječenja primjenjivani su u intervalima od 3 tjedna. U prvolinijskom liječenju prosječno preživljenje bez progresije bolesti u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje bilo je 5,8 mjeseci (95%-tni interval pouzdanosti, 5,1-6,2 mjeseca) za kapecitabin u monoterapiji i 7,8 mjeseci (95%-tni interval pouzdanosti, 7,0-8,3 mjeseci) za XELIRI (p=0,0002).

Podaci iz privremene analize multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze II (AIO KRK 0604) podupiru primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m² tijekom dva tjedna svaka tri tjedna u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom u prvolinijskom liječenju bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. Randomizirano je 115 bolesnika za liječenje kapecitabina u kombinaciji s irinotekanom (XELIRI) i bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m² dvaput dnevno tijekom dva tjedna nakon čega slijedi sedmodnevni odmor), irinotekan (200 mg/m² u obliku infuzije u trajanju od 30 minuta na dan 1 svaka 3 tjedna) i bevacizumab (7,5 mg/kg u obliku infuzije u trajanju od 30 do 90 minuta na dan 1 svaka 3 tjedna); ukupno 118 bolesnika je randomizirano za liječenje kapecitabinom u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom dva tjedna nakon čega slijedi sedmodnevni odmor), oksaliplatin (130 mg/m² u obliku infuzije u trajanju od 2 sata na dan 1 svaka 3 tjedna) i bevacizumab (7,5 mg/kg u obliku infuzije u trajanju od 30 do 90 minuta na dan 1 svaka 3 tjedna). Preživljenje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje bilo je 80% (XELIRI plus bevacizumab) naspram 74% (XELOX plus bevacizumab). Ukupna stopa odgovora (potpuni odgovor plus djelomični odgovor) bila je 45% (XELOX plus bevacizumab) naspram 47% (XELIRI plus bevacizumab).

Monoterapija za drugolinijsko liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma:

Provedena su klinička ispitivanja faze II/III na više od 980 bolesnika na trotjednom rasporedu doziranja s metastatskim kolorektalnim karcinomom kod kojih je režim liječenja s 5-FU bio neuspješan. Učinkovitost irinotekana procijenjena je u 765 bolesnika s dokumentiranom progresijom bolesti na režimu liječenja s 5-FU prilikom uključivanja u ispitivanje.

Faza III						
Irinotekan naspram suportivne skrbi				Irinotekan naspram 5FU		
Irinotekan n=183	Supportivna skrb n=90	p vrijednost	Irinotekan n=127	5FU n=129	p vrijednost i	

Preživljenje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci (%)	NP	NP		33,5 *	26,7	p=0,03
Preživljenje nakon 12 mjeseci (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Prosječno preživljenje (mjeseci)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NP: nije primjenjivo

*: statistički značajna razlika

U ispitivanjima faze II provedenim na 455 bolesnika na trodnevnom rasporedu doziranja, preživljenje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci bilo je 30%, a prosječno preživljenje bilo je 9 mjeseci. Prosječno vrijeme do progresije bilo je 18 tjedana.

Osim toga, provedena su nekomparativna ispitivanja faze II na 304 bolesnika na jednodnevnom rasporedu doziranja pri dozi od 125 mg/m² u obliku intravenske infuzije u trajanju od 90 minuta 4 uzastopna tjedna nakon čega slijedi dvotjedni odmor. U ovim je ispitivanjima prosječno vrijeme do progresije bilo 17 tjedana, a prosječno preživljenje 10 mjeseci. Sličan sigurnosni profil zabilježen je na jednodnevnom rasporedu doziranja u 193 bolesnika pri početnoj dozi od 125 mg/m² u usporedbi sa trodnevnom rasporedom doziranja. Prosječno vrijeme do pojave prve tekuće stolice bilo je 11 dana.

Kombinacija s cetuksimaba nakon neuspješnog citotoksičnog liječenja koje je sadržavalo irinotekan:

Učinkovitost kombinacije cetuksimaba s irinotekanom istraživana je u dva klinička ispitivanja. Kombinirano liječenje primilo je 356 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji izražava EGFR koji su nedavno neuspješno primali citotoksično liječenje koje je sadržavalo irinotekan kod kojih je minimalni opći status na Karnofskyjevoj ljestvici iznosi 60, a većinom je iznosio ≥80.

EMR 62 202-007: Ovo randomizirano ispitivanje uspoređivalo je kombinaciju cetuksimaba i irinotekana (218 bolesnika) s cetuksimabom u monoterapiji (111 bolesnika).

IMCL CP02-9923: Ovo otvoreno ispitivanje s jednom skupinom istraživalo je kombinirano liječenje u 138 bolesnika.

U nastavku slijedi sažetak podataka o učinkovitosti iz ovih ispitivanja:

Ispitivanje	N	ORR		DCR		PFS (mjeseci)		OS (mjeseci)	
		n (%)	95%-tni interval pouzdanosti	n (%)	95%-tni interval pouzdanosti	Prosječno	95%-tni interval pouzdanosti	Prosječno	95%-tni interval pouzdanosti
Cetuksimab + irinotekan									
EMR	218	50	17,5;	121	48,6;	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6

62 202-007		(22,9)	29,1	(55,5)	62,2				
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
Cetuksimab									
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

DCR = stopa kontrole bolesti (bolesnici s potpunim odgovorom, djelomičnim odgovorom ili stabilnom bolešću najmanje 6 tjedana), ORR = stopa objektivnog odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom), OS = ukupno vrijeme preživljenja, PFS = preživljenje bez progresije bolesti

Učinkovitost kombinacije cetuksimaba s irinotekanom bila je superiorna u odnosu na cetuksimab u monoterapiji kad je riječ o stopi objektivnog odgovora (ORR), stopi kontrole bolesti (DCR) i preživljenja bez progresije bolesti (PFS). U randomiziranom ispitivanju nije bilo učinka na ukupno preživljenje (omjer rizika 0,91, p=0,48).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Srednje vrijednosti vršnih koncentracija irinotekana i SN-38 u plazmi, postignutih na kraju infuzije i pri dozi od 350 mg/m², bile su 7,7 µg/ml, odnosno 56 µg/ml, a srednje vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) bile su 34 µg.h/ml, odnosno 451 µg.h/ml. Zabilježena je općenito velika interindividualna varijabilnost farmakokinetičkih parametara za SN-38.

Distribucija

U ispitivanju faze I na 60 bolesnika koji su dobivali od 100 do 750 mg/m² irinotekana u obliku intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta svaka tri tjedna, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) bio je 157 l/m². In vitro, vezivanje irinotekana i SN-38 za proteine u plazmi bilo je otprilike 65%, odnosno 95%.

Biotransformacija

Ispitivanja metabolizma i ravnoteže mase s lijekom označenim s 14-C pokazala su da se više od 50% intravenski primijenjene doze irinotekana izlučuje u obliku nepromijenjenog lijeka i to 33% u stolici, većinom putem žuči, i 22% u urinu.

Dva metabolička puta odgovorna su za po najmanje 12% doze:

- hidroliza pomoću karboksilesteraza kojom nastaje aktivni metabolit SN-38 koji se uglavnom izlučuje glukuronidacijom te žučnom i bubrežnom ekskrecijom (manje od 0,5% doze irinotekana). SN-38 glukuronid se nakon toga vjerojatno hidrolizira u crijevima.
- o enzimima ovisna oksidacija putem citokroma P450 3A koja dovodi do otvaranja vanjskog piperidinskog prstena uz stvaranje APC (derivata aminopentanoične kiseline) i NPC (primarnogaminskog derivata) (vidjeti dio 4.5).

Nepromijenjeni irinotekan glavni je entitet prisutan u plazmi, zatim APC, SN-38 glukuronid i SN-38. Samo SN-38 ima značajan citotoksični učinak.

Eliminacija

U ispitivanju faze I na 60 bolesnika koji su dobivali od 100 do 750 mg/m² irinotekana u obliku intravenske infuzije u trajanju od 30 minuta svaka tri tjedna, irinotekan je pokazao dvofazni ili trofazni profil eliminacije. Srednji klirens plazme bio je 15 l/h/m². Srednji poluvijek u plazmi prve faze trofaznog modela bio je 12 minuta, druge faze 2,5 sata, a terminalne faze 14,2 sati. SN-38 je pokazao dvofazni profil eliminacije sa srednjim terminalnim poluvijekom eliminacije od 13,8 sati.

U bolesnika s bilirubinemijom (vrijednosti bilirubina 1,5 do 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) klirens irinotekana snižen je za oko 40%. U tih bolesnika irinotekan primijenjen u dozi od 200 mg/m² dovodi do koncentracija lijeka u plazmi koje su slične koncentracijama zabilježenim pri dozi od 350 mg/m² u bolesnika s normalnom funkcijom jetra.

Linearnost/nelinearnost

Populacijska farmakokinetička analiza irinotekana obavljena je na 148 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, koji su liječeni u različitim rasporedima doziranja i različitim dozama u ispitivanjima faze II. Farmakokinetički parametri na modelu tri odjeljka bili su slični onima koji su zabilježeni u ispitivanjima faze I. Sva su ispitivanja pokazala da se izloženost irinotekana (CPT-11) i SN-38 povećava proporcionalno s primijenjenom dozom CPT-11; njihova farmakokinetika neovisna je o broju prethodnih ciklusa liječenja i rasporedu doziranja.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Intenzitet glavnih toksičnosti s lijekom Irinotekan Accord (npr. leukoneutropenija i proljev) povezan je s izloženosti (AUC) ishodišnom lijeku i metabolitu SN-38. Uočene su značajne korelacije između hematološke toksičnosti (smanjenje broja bijelih krvnih stanica i neutrofila pri najnižim vrijednostima) ili intenziteta proljeva i AUC vrijednosti irinotekana i metabolita SN-38 u monoterapiji.

Bolesnici sa smanjenim djelovanjem gena UGT1A1

Uridindifosfat-glukoronozil transferaza 1A1 (UGT1A1) sudjeluje u metaboličkoj deaktivaciji SN-38, aktivnog metabolita irinotekana, u neaktivni SN38 glukuronid (SN-38G). Gen UGT1A1 je izuzetno polimorfan, što dovodi do različitih metaboličkih sposobnosti među pojedincima. Najpodrobnije opisane varijacije gena UGT1A1 su UGT1A1*28 i UGT1A1*6. Ove varijacije i drugi prirodni nedostaci u ekspresiji gena UGT1A1 (kao što je Gilbertov sindrom i Crigler-Najjarov sindrom) povezani su sa smanjenim djelovanjem ovog enzima.

Bolesnici za koje se zna da slabo metaboliziraju UGT1A1 (npr. homozigotni za varijante UGT1A1*28 ili *6) izloženi su povećanom riziku od teških nuspojava kao što su neutropenija i proljev nakon primjene irinotekana, što je posljedica akumulacije SN-38. Prema podacima iz nekoliko metaanaliza, rizik je veći u bolesnika koji primaju doze irinotekana od >180 mg/m² (vidjeti dio 4.4).

Da bi se identificirali bolesnici izloženi povećanom riziku od pojave teške neutropenije i proljeva, može se koristiti genotipizacija UGT1A1. Učestalost pojave homozigotnog UGT1A1*28 iznosi od 8 do 20% u populaciji europskog, afričkog, bliskoistočnog i latinoameričkog podrijetla. Varijacija *6 gotovo da nije prisutna u navedenim populacijama. U populaciji istočnoazijskog podrijetla učestalost varijacije *28/*28 iznosi oko 1 do 4%, od 3 do 8% za varijaciju *6/*28 te od 2 do 6% za varijaciju *6/*6. U populaciji srednjoazijskog i južnoazijskog podrijetla učestalost varijacije *28/*28 iznosi oko 17%, 4% za varijaciju *6/*28 te 0,2% za varijaciju *6/*6.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U *in vitro* testovima kromosomskih aberacija CHO-stanica kao i u *in vivo* testovima mikronukleusa u miševa, irinotekan i SN-38 pokazali su mutageno djelovanje.

Međutim, u Amesovom testu nisu pokazali nikakav mutageni potencijal.

U štakora koji su primali maksimalnu dozu od 150 mg/m² (koja je manja od polovice preporučene doze za ljude) jedanput tjedno u trajanju od 13 tjedana nije zapažena pojava tumora povezana s terapijom 91 tjedan nakon završetka primjene.

Provedena su ispitivanja toksičnosti jedne i višestrukih doza irinotekana u miševa, štakora i pasa. Glavni toksični učinci zabilježeni su u hematopoetskom i limfnom sustavu. U pasa je zabilježena kasna pojava proljeva s atrofijom i fokalnom nekrozom intestinalne mukoze. U pasa je zabilježena i alopecija.

Ozbiljnost ovih nuspojava bila je povezana s dozom i reverzibilna.

Reprodukcija

Irinotekan je bio teratogen u štakora i kunića pri dozama nižim od terapijske doze za ljude. Mladunci štakora s vanjskim abnormalnostima rođeni od životinja koje su primale irinotekan pokazale su smanjenu plodnost. To nije zabilježeno u morfološki normalnih mladunaca. U skotnih štakora došlo je do smanjenja težine placente, a u potomaka do smanjenja održivosti fetusa i povećanja abnormalnosti u ponašanju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sorbitol (E420)
mliječna kiselina
natrijev hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)
klorovodična kiselina (za podešavanje pH vrijednosti)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6 (također vidjeti dio 4.2).

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti neotvorenih bočica je 3 godine.

Otopina irinotekana je fizikalno i kemijski stabilna s infuzijskim otopinama (0,9% (w/v) otopinom natrijevog klorida i 5% (w/v) otopinom glukoze) najviše 28 dana ako se čuva u LDPE i PVC spremnicima na temperaturi od 5 °C ili 25 °C i zaštićena od svjetlosti. Kada je izložena svjetlosti, fizikalno-kemijska stabilnost je dokazana najviše 3 dana.

S mikrobiološkog stanovišta, razrijeđena otopina se treba iskoristiti odmah nakon pripreme. Ako se ne iskoristi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne smrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Za 2 ml:

Koncentrat za otopinu za infuziju se nalazi u staklenoj bočici tip I od 5 ml boje jantara zatvorenoj sivim gumenim čepom od klorbutila i aluminijskim narančastim „flip off“ zaštitnim poklopcem.

Za 5 ml:

Koncentrat za otopinu za infuziju se nalazi u staklenoj bočici tip I od 5 ml boje jantara zatvorenoj sivim gumenim čepom od klorbutila i aluminijskim crvenim „flip off“ zaštitnim poklopcem.

Za 15 ml:

Koncentrat za otopinu za infuziju se nalazi u staklenoj bočici tip I od 20 ml boje jantara zatvorenoj sivim gumenim čepom od klorbutila i aluminijskim narančastim „flip off“ zaštitnim poklopcem.

Za 25 ml:

Koncentrat za otopinu za infuziju se nalazi u staklenoj bočici tip I od 30 ml boje jantara zatvorenoj sivim gumenim čepom od klorbutila i aluminijskim narančastim „flip off“ zaštitnim poklopcem.

Za 50 ml:

Koncentrat za otopinu za infuziju se nalazi u staklenoj bočici tip USP – I od 50 ml boje jantara zatvorenoj sivim Westar silikonskim čepom i aluminijskim narančastim „flip off“ zaštitnim poklopcem.

Veličine pakiranja:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kao i kod svih antineoplastičkih tvari, potreban je oprez pri pripremanju i rukovanju injekcijama irinotekana. Obavezno je korištenje zaštitne komore, kao i nošenje zaštitnih rukavica i ogrtača. Ako nije dostupna zaštitna komora, treba se koristiti zaštita za usta i naočale.

Ako otopina ili infuzijska otopina irinotekana dođe u dodir s kožom, odmah je temeljito isperite sapunom i vodom. Ako otopina ili infuzijska otopina irinotekana dođe u dodir sa sluznicom, odmah je temeljito isperite sapunom i vodom.

Priprema za primjenu intravenske infuzije:

Kao i svi ostali lijekovi koji se ubrizgavaju, otopina irinotekana mora se pripremiti u aseptičkim uvjetima (vidjeti dio 6.3).

Ako primijetite bilo kakav talog u bočicama ili nakon razrjeđivanja, proizvod se mora odložiti u skladu sa standardnim postupcima za citotoksične tvari.

Potrebnu količinu otopine irinotekana uzmete iz bočice kalibriranom štrcaljkom u aseptičnim uvjetima i ubrizgajte u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml koja sadrži 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida ili 5%-tnu otopinu glukoze. Infuziju zatim treba dobro promiješati rotacijom ruke.

Odlaganje:

Samo za jednokratnu uporabu.

Sav materijal koji je korišten za razrjeđivanje i primjenu treba odložiti u skladu sa standardnim postupcima bolnice za citotoksične tvari.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa,
Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-879693802

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15.07.2016./ 11.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. 10. 2023.