

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Irinotesin 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/ml irinotekana.

Svaka bočica s 2 ml, 5 ml, 15 ml ili 25 ml lijeka Irinotesin sadrži 40 mg, 100 mg, 300 mg, odnosno 500 mg irinotekanklorid trihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedan ml koncentrata sadrži 45 mg sorbitola (E420) i 0,15 mg natrijevog hidroksida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.
Bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Irinotesin je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom:

- u kombinaciji s 5-fluorouracilom i folatnom kiselinom kod bolesnika koji nisu prethodno primali kemoterapiju za uznapredovalu bolest,
- kao monoterapija u bolesnika u kojih nije postignut odgovor na standardnu terapiju koja uključuje 5 -fluorouracil.

Irinotekan je u kombinaciji s cetuksimabom indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom u kojih je prisutan KRAS divljeg tipa s ekspresijom receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR), a koji prethodno nisu bili liječeni od metastatske bolesti ili nakon neuspjele citotoksične terapije koja je uključivala irinotekan (vidjeti dio 5.1).

Irinotekan u kombinaciji s 5-fluorouracilom, folatnom kiselinom i bevacizumabom indiciran je za prvolinijsko liječenje bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Samo za liječenje odraslih.

Preporučeno doziranje

U monoterapiji (za prethodno liječenog bolesnika)

Preporučena doza irinotekana je 350 mg/m² primijenjenog u obliku infuzije u venu u trajanju od 30 do

90 minuta svaka tri tjedna (vidjeti “Način primjene” i dijelove 4.4 i 6.6).

U kombiniranoj terapiji (za prethodno neliječenog bolesnika)

Sigurnost i djelotvornost irinotekana u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) i folatnom kiselinom (FK) procijenjeni su prema sljedećem rasporedu (vidjeti dio 5.1):

- irinotekan plus 5-FU/FK svaka dva tjedna

Preporučena doza irinotekana je 180 mg/m² primijenjenog kao infuzija u venu u trajanju od 30 do 90 minuta, nakon čega slijedi infuzija folatne kiseline i 5-fluorouracila, jednom svaka 2 tjedna.

Kod istodobne primjene cetuksimaba, potrebno je pridržavati se preporuka o njegovom doziranju i načinu primjene koje su navedene u sažetku opisa svojstava lijeka za cetuksimab.

Uobičajeno se primjenjuje ista doza irinotekana kakva se primjenjivala u zadnjim ciklusima prethodnog režima koji je sadržavao irinotekan. Irinotekan se ne smije primijeniti u razdoblju kraćem od jednog sata nakon završetka infuzije cetuksimaba.

Za podatke o doziranju i načinu primjene bevacizumaba, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za bevacizumab.

Za podatke o doziranju i načinu primjene kombinacije s kapecitabinom, vidjeti dio 5.1 i odgovarajući dio u sažetku opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Prilagodbe doziranja

Irinotekan se može primjenjivati nakon odgovarajućeg oporavka od svih nuspojava na stupanj 0 ili 1 NCI-CTC (engl. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* – zajednički kriteriji toksičnosti Nacionalnog instituta za tumore) i nakon potpunog prestanka proljeva koji je nastao zbog liječenja.

Na početku sljedećeg infuzijskog liječenja, dozu lijeka Irinotesin, kao i 5-FU ako se koristi, treba smanjiti prema najtežem stupnju nuspojava zabilježenih u prethodnoj infuziji. Liječenje treba odgoditi za 1 do 2 tjedna kako bi se omogućio oporavak od nuspojava povezanih s liječenjem.

Kod sljedećih nuspojava treba, ako je moguće, smanjiti dozu irinotekana i/ili 5-FU za 15 do 20%:

- hematološka toksičnost (neutropenija stupnja 4, febrilna neutropenija (neutropenija stupnja 3-4 i vrućica stupnja 2-4), trombocitopenija i leukopenija (stupanj 4)),
- nehematološka toksičnost (stupnja 3-4).

Kod prilagođavanja doze cetuksimaba kad se primjenjuje u kombinaciji s irinotekanom, potrebno je pridržavati se preporuka navedenih u sažetku opisa svojstava lijeka za cetuksimab.

Kod prilagođavanja doze bevacizumaba kad se primjenjuje u kombinaciji s Irinotesin/5-FU/FK, potrebno je pridržavati se preporuka navedenih u sažetku opisa svojstava lijeka za bevacizumab.

U kombinaciji s kapecitabinom u bolesnika u dobi od 65 godina ili više, preporučuje se smanjiti početnu dozu kapecitabina na 800 mg/m² dva puta dnevno u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za kapecitabin. U sažetku opisa svojstava lijeka za kapecitabin vidjeti i preporuke za prilagođavanje doze pri primjeni kombinacije lijekova.

Trajanje liječenja

Liječenje irinotekanom treba nastaviti sve dok ne postoji objektivna progresija bolesti ili neprihvatljiva toksičnost.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U monoterapiji

Početnu dozu lijeka Irinotesin treba odrediti prema razinama bilirubina u krvi (do 3 puta veće od gornje granice normalne vrijednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN)) kod bolesnika s općim statusom ≤ 2 . Kod tih bolesnika s hiperbilirubinemijom i protrombinskim vremenom većim od 50%, klirens irinotekana je smanjen (vidjeti dio 5.2) i stoga je povećan rizik od hematotoksičnosti. Stoga se u ove populacije bolesnika treba kontrolirati kompletnu krvnu sliku na tjednoj bazi.

- Kod bolesnika s bilirubinom do 1,5 puta iznad ULN, preporučena doza irinotekana je 350 mg/m².
- Kod bolesnika s rasponom bilirubina od 1,5 do 3 puta iznad ULN, preporučena doza irinotekana je 200 mg/m².
- Bolesnici s bilirubinom većim od 3 puta iznad ULN ne smiju se liječiti irinotekanom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nema raspoloživih podataka o primjeni kombinirane terapije s lijekom Irinotesin u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Irinotekan nije preporučen za primjenu kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega, budući da ispitivanja na toj populaciji nisu provedena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe

Nisu provedena specifična farmakokinetička ispitivanja kod starijih osoba. Međutim, kod te populacije potrebno je pažljivo birati dozu zbog veće učestalosti smanjenih bioloških funkcija. Ovu populaciju treba intenzivnije nadzirati (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Irinotesin u djece nisu još ustanovljene. Podaci nisu dostupni.

Način primjene

Irinotesin otopinu za infuziju treba primijeniti u perifernu ili centralnu venu.

Irinotesin se **ne smije** davati kao bolus u venu ili infuzijom u venu kraće od 30 minuta ni duže od 90 minuta.

Potreban je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka.

Za upute o razrjeđivanju i uputama za uporabu i rukovanje i posebnim mjerama za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Kronična upalna bolest crijeva i/ili opstrukcija crijeva (vidjeti dio 4.4)
- Preosjetljivost na irinotekanklorid trihidrat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Dojenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Vrijednosti bilirubina > 3 puta iznad ULN (vidjeti dio 4.4)
- Teško oštećenje koštane srži
- WHO opći status > 2 .
- Istodobna uporaba pripravaka na bazi biljke *Hypericum perforatum* (gospine trave) (vidjeti dio 4.5).
- Živa atenuirana cjepiva (vidjeti dio 4.5)

Za dodatne kontraindikacije koje se odnose na primjenu cetuksimaba, bevacizumaba ili kapecitabina, molimo vidjeti podatke navedene u sažetku opisa svojstava tih lijekova.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Uporabu lijeka Irinotesin treba ograničiti na odjele specijalizirane za primjenu citotoksične kemoterapije i mora se primjenjivati isključivo pod nadzorom liječnika kvalificiranog za primjenu protutumorske kemoterapije.

Zbog naravi i učestalosti nuspojava, Irinotesin će se propisivati u sljedećim slučajevima samo nakon pomne procjene očekivane koristi u odnosu na moguće rizike liječenja:

- kod bolesnika kod kojih postoji faktor rizika, posebno onih s WHO općim statusom = 2,
- u rijetkim slučajevima kad se procijeni da se bolesnik vjerojatno neće pridržavati preporuka o liječenju nuspojava (potreba za neposrednim i produženim liječenjem proljeva u kombinaciji s unosom velike količine tekućine kod nastupa kasnog proljeva). Za takve bolesnike preporučuje se strogi bolnički nadzor.

Kad se Irinotesin primjenjuje u monoterapiji, obično se propisuje s trodnevnom rasporedom doziranja. Međutim, tjedni raspored doziranja (vidjeti dio 5.1) može se razmotriti kod bolesnika kojima je potrebno češće praćenje ili kod kojih postoji osobito visok rizik od teške neutropenije.

Kasna pojava proljeva

Bolesnike treba upozoriti na rizik od kasne pojave proljeva koji nastupa više od 24 sata nakon primjene irinotekana i u bilo kojem trenutku prije sljedećeg ciklusa. U monoterapiji, srednje vrijeme nastupa prve tekuće stolice bilo je peti dan nakon infuzije irinotekana. Bolesnici moraju **odmah obavijestiti svojeg liječnika o nastupu proljeva** i odmah započeti odgovarajuće liječenje.

Bolesnici s povećanim rizikom od proljeva su oni koji su prethodno primali radioterapiju abdomena/zdjelice, oni s hiperleukocitozom, oni s općim statusom ≥ 2 prema WHO i žene. Ako se pravilno ne liječi, proljev može biti opasan po život, posebno ako je bolesnik istodobno neutropeničan.

Čim se pojavi prva tekuća stolica, bolesnik treba početi piti veće količine tekućine koja sadrži elektrolite i odmah mora započeti odgovarajuće liječenje proljeva. Liječenje proljeva propisat će odjel u kojem je primijenjen irinotekan. Nakon otpusta iz bolnice, bolesnici moraju imati uz sebe propisane lijekove tako da mogu započeti liječiti proljev čim nastupi. Pored toga, moraju obavijestiti svojeg liječnika ili odjel koji im daje irinotekan čim se pojavi proljev.

Liječenje proljeva koje se trenutno propisuje sastoji se od visokih doza loperamida (početna doza od 4 mg, a zatim po 2 mg svaka 2 sata). Ovo liječenje treba nastaviti još 12 sati nakon zadnje tekuće stolice i ne smije se mijenjati. Ni u kojem slučaju loperamid se ne smije primjenjivati više od 48 sati uzastopno u tim dozama zbog rizika od paralitičkog ileusa, ali niti kraće od 12 sati.

Ako je proljev povezan s teškom neutropenijom (broj neutrofila < 500 stanica/mm³), liječenju proljeva treba profilaktički dodati i antibiotik širokog spektra.

Pored liječenja antibiotikom, preporučuje se hospitalizacija radi liječenja proljeva u sljedećim slučajevima:

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

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

Kod bolesnika koji su imali teški proljev, preporučuje se smanjenje doze u sljedećim ciklusima (vidjeti

dio 4.2).

Hematologija

U kliničkim ispitivanjima učestalost neutropenije 3. i 4. stupnja prema NCI CTC ljestvici bila je značajno viša u bolesnika koji su ranije primili radioterapiju zdjelice ili abdomena u odnosu na bolesnike koji nisu primili takvu radioterapiju. Bolesnici čije su početne vrijednosti bilirubina u serumu 1,0 mg/dl ili više, imali su veću vjerojatnost za pojavu neutropenije 3. ili 4. stupnja u prvom ciklusu liječenja u odnosu na bolesnike s vrijednostima bilirubina nižima od 1,0 mg/dl.

Preporučuje se tjedno motrenje kompletne krvne slike tijekom liječenja irinotekanom. Bolesnike treba upoznati s rizikom od pojave neutropenije i važnošću vrućice. Febrilna neutropenija (temperatura > 38°C i broj neutrofila $\leq 1\ 000$ stanica/mm³) mora se hitno liječiti u bolnici antibioticima širokog spektra primijenjenima u venu.

Kod bolesnika koji su doživjeli teške hematološke događaje, preporučuje se smanjenje doze prilikom sljedeće primjene (vidjeti dio 4.2).

Kod bolesnika s teškim proljevom postoji povećani rizik od infekcija i hematološke toksičnosti. Kod bolesnika s teškim proljevom, potrebno je provesti pretragu kompletne krvne slike.

Oštećenje funkcije jetre

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

Tjedna kontrola kompletne krvne slike potrebna je kod bolesnika s vrijednostima bilirubina od 1,5 do 3 puta višima od ULN, zbog smanjenja klirensa irinotekana (vidjeti dio 5.2), a time i povećanog rizika od hematoksičnosti u toj populaciji. Irinotekan se ne smije primjenjivati kod bolesnika s bilirubinom > 3 puta višim od ULN (vidjeti dio 4.3).

Mučnina i povraćanje

Preporučuje se profilaktičko liječenje antiemetičima prije svakog ciklusa liječenja irinotekanom. Često su prijavljeni mučnina i povraćanje. Bolesnici s povraćanjem i kasnim proljevom moraju se radi liječenja hospitalizirati čim je moguće.

Akutni kolinergički sindrom

Ako se pojavi akutni kolinergički sindrom (koji se definira kao rani proljev i razni drugi simptomi poput znojenja, abdominalnih grčeva, mioze i salivacije), treba primijeniti atropinsulfat (250 mikrograma supkutano), osim ako je klinički kontraindiciran (vidjeti dio 4.8).

Ovi simptomi mogu se javiti tijekom ili nedugo nakon infuzije irinotekana i smatraju se povezanim s antikolinesteraznim djelovanjem ishodišnog spoja irinotekana te se očekuju češće kod viših doza irinotekana.

Potreban je oprez kod bolesnika s astmom.

Kod bolesnika koji su doživjeli akutni i teški kolinergički sindrom, preporučuje se profilaktička primjena atropinsulfata pri sljedećim dozama irinotekana.

Bolesti dišnog sustava

Intersticijska bolest pluća koja se prezentira kao plućni infiltrati manje je česta nuspojava tijekom liječenja irinotekanom. Intersticijska bolest pluća može biti smrtonosna. Rizični faktori koji bi mogli biti povezani s razvojem intersticijske bolesti pluća uključuju primjenu pneumotoksičnih lijekova, radijacijskog liječenja i faktora stimulacije kolonija. Bolesnike s faktorima rizika treba pažljivo motriti radi utvrđivanja respiratornih simptoma prije i tijekom liječenja irinotekanom.

Ekstravazacija

Iako irinotekan nije poznat kao lijek koji kod ekstravazacije izaziva nekrozu tkiva, ipak je potreban oprez kako bi se izbjegla ekstravazacija te je potrebno pratiti mjesto infuzije zbog znakova upale. U

slučaju ekstravazacije, preporuča se isprati mjesto infuzije i staviti led.

Starije osobe

Zbog veće učestalosti smanjenih bioloških funkcija kod starijih bolesnika, posebno funkcije jetre, kod te populacije potreban je pažljiv izbor doze lijeka Irinotesin (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s kroničnom upalnom bolesti crijeva i/ili opstrukcijom crijeva

Bolesnici se ne smiju liječiti lijekom Irinotesin sve do prestanka opstrukcije crijeva (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Zabilježen je porast kreatinina u serumu ili dušika iz ureje u krvi. Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja funkcije bubrega. Ovi se događaji uglavnom pripisuju komplikacijama infekcije ili dehidraciji povezanoj s mučninom, povraćanjem ili proljevom. Rijetko su zabilježeni slučajevi poremećaja funkcije bubrega zbog sindroma lize tumora.

Radioterapija

U bolesnika koji su ranije primali radioterapiju abodmena ili zdjelice veći je rizik od mijelosupresije nakon primjene irinotekana. Liječnici trebaju biti oprezni kod liječenja bolesnika koji su ranije primili značajnu količinu radioterapije (npr. >25% koštane srži je ozračeno i radioterapija je primljena unutar 6 tjedana prije početka liječenja irinotekanom). Kod ove populacije može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2.).

Srčani poremećaji

Miokardijalni ishemijski događaji zabilježeni su nakon liječenja irinotekanom, uglavnom u bolesnika s postojećom srčanom bolesti, drugim poznatim faktorima rizika za srčanu bolest ili u onih koji su prethodno primali citotoksičnu kemoterapiju (vidjeti dio 4.8).

Sukladno tome, bolesnike s poznatim faktorima rizika potrebno je pažljivo nadzirati te poduzeti mjere kako bi se svi promjenjivi faktori rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija) sveli na najmanju moguću mjeru.

Krvožilni poremećaji

Irinotekan se rijetko povezuje s tromboembolijskim događajima (plućna embolija, venska tromboza i arterijska tromboembolija) u bolesnika u kojih postoji više faktora rizika uz već postojeću neoplazmu.

Pacijenti sa smanjenom aktivnošću enzima UGT1A1

Pacijenti koji su slabi metabolizatori enzima UGT1A1, poput pacijenata koji boluju od Gilbertovog sindroma (npr. homozigoti za varijante UGT1A1*28 ili *6) pod povećanim su rizikom od teške neutropenije i proljeva nakon liječenja irinotekanom. Rizik se povećava s visinom doze irinotekana. Iako nije utvrđeno precizno smanjenje početne doze, treba razmotriti smanjenu početnu dozu irinotekana kod pacijenata koji su slabi metabolizatori enzima UGT1A1, osobito kod pacijenata koji primaju doze veće od 180 mg/m² ili slabih pacijenata. Kod ove populacije pacijenata potrebno je uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice za preporučene doze. Naknadne doze mogu se povećati s obzirom na to kako pojedinačni pacijent podnosi liječenje.

Moguće je provesti genotipizaciju gena UGT1A1 kako bi se utvrdili pacijenti s povećanim rizikom od teške neutropenije i proljeva, međutim klinička primjena genotipizacije prije početka liječenja je nepouzdana budući da polimorfizam gena UGT1A1 ne objašnjava svu toksičnost uočenu kod terapije irinotekanom (vidjeti dio 5.2.).

Ostalo

Rijetki slučajevi renalne insuficijencije, hipotenzije ili cirkulatornog zatajenja uočeni su kod bolesnika koji su doživjeli epizode dehidracije vezane uz proljev i/ili povraćanje ili sepsu.

Kontracepcija u žena reproduktivne dobi/muškaraca:

Zbog potencijala genotoksičnosti, potrebno je upozoriti bolesnice reproduktivne dobi da koriste

visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze irinotekana. Zbog potencijala genotoksičnosti 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 Irinotesin (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Istodobna primjena irinotekana sa snažnim inhibitorom (primjerice ketokonazol) ili induktorom (primjerice rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, apalutamid) enzima CYP3A4 može promijeniti metabolizam irinotekana i treba se izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

Ovaj lijek sadrži sorbitol (E420) (vidjeti dio 2). Sorbitol je izvor fruktoze.

Bolesnici s nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze (engl. hereditary fructose intolerance, HFI) ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to prijeko potrebno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi (koji sadrže sorbitol/fruktozu) koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i ne smiju se primijeniti u ovoj populaciji osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana istodobna uporaba (vidjeti dio 4.3)

Gospina trava: Sniženje koncentracije aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi. U malom farmakokinetičkom ispitivanju (n=5) u kojem se irinotekan u dozi od 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%. Zbog toga se gospina trava ne smije primjenjivati s irinotekanom.

Živa atenuirana cjepiva (npr. cjepivo protiv žute groznice): Rizik od generalizirane reakcije na cjepiva, koja može biti smrtonosna. Istodobna primjena je kontraindicirana tijekom liječenja irinotekanom i tijekom još 6 mjeseci nakon prekida kemoterapije. Mogu se primijeniti neživa ili inaktivirana cjepiva; međutim, odgovor na takva cjepiva može biti smanjen.

Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.)

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

Lijekovi koji snažno induciraju CYP3A4 i/ili UGT1A1 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ili apalutamid):

Ovi lijekovi predstavljaju rizik od smanjene izloženosti irinotekanu, SN-38 i SN-38 glukuronidu te smanjenih farmakodinamičkih učinaka. Nekoliko je ispitivanja pokazalo da istodobna primjena antikonvulziva koji induciraju CYP3A4 dovodi do smanjene izloženosti irinotekanu, SN-38 i SN-38 glukuronidu te smanjenih farmakodinamičkih učinaka. Učinci takvih antikonvulziva očitovali su se kao smanjenje vrijednosti AUC-a za SN-38 i SN-38G od 50% ili više. Osim indukcije enzima CYP3A4, povećana glukuronidacija i pojačano izlučivanje putem žuči mogu utjecati na smanjenje izloženosti irinotekanu i njegovim metabolitima. Osim toga, fenitoin donosi rizik od egzacerbacije konvulzija zbog smanjene apsorpcije fenitoina iz probavnog sustava uzrokovane primjenom citotoksičnog lijeka.

Snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitori proteaza, klaritromicin, eritromicin, telitromicin):
Ispitivanje je pokazalo da istodobna primjena ketokonazola dovodi do smanjenja vrijednosti AUC-a za APC od 87% te do povećanja vrijednosti AUC-a za SN-38 od 109% u usporedbi s primjenom irinotekana bez ketokonazola.

Inhibitori UGT1A1 (npr. atazanavir, ketokonazol, regorafenib):
Predstavljaju rizik od povećanja sistemske izloženosti SN-38, aktivnom metabolitu irinotekana. Liječnici to trebaju uzeti u obzir ako se ova kombinacija ne može izbjeći.

Drugi inhibitori CYP3A4 (npr. krizotinib, idelalisib):
Predstavljaju rizik od povećanja toksičnosti irinotekana zbog smanjenja metabolizma irinotekana uzrokovanog primjenom krizotiniba ili idelalisiba.

Oprez pri primjeni

Antagonisti vitamina K: Predstavljaju povećan rizik od krvarenja i trombotskih događaja kod tumorskih bolesti. Ako je indiciran antagonist vitamina K, potrebna je veća učestalost praćenja međunarodnog normaliziranog omjera.

Istodobna primjena za razmotriti

Imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus): Dovode do prekomjerne imunosupresije s rizikom od limfoproliferacije.

Neuromuskularni blokatori: Ne može se isključiti interakcija između irinotekana i neuromuskularnih blokatora. Budući da irinotekan ima antikolinesterazno djelovanje, može produžiti učinak neuromuskularnog blokiranja suksametonija i neuromuskularna blokada nedepolarizirajućih lijekova može se antagonizirati.

Druge kombinacije

5-fluorouracil/folatna kiselina: Istodobna primjena 5-fluorouracila/folatne kiseline u kombiniranom režimu liječenja ne mijenja farmakokinetiku irinotekana.

Bevacizumab: Rezultati ispitivanja interakcije lijekova nisu pokazali značajan učinak bevacizumaba na farmakokinetiku irinotekana i njegovog aktivnog metabolita SN-38. Međutim, to ne isključuje povećanje toksičnosti uzrokovane njihovim farmakološkim svojstvima.

Cetuksimab: Nema dokaza da cetuksimab utječe na sigurnosni profil irinotekana ili obrnuto.

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 potencijala genotoksičnosti, 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 potencijala genotoksičnosti 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, Irinotesin 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.

Posljedično, zbog potencijalnih nuspojava kod dojenčadi, dojenje treba obustaviti tijekom liječenja irinotekanom (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Plodnost

Ne postoje podaci u ljudi o učinku irinotekana na plodnost. U ispitivanjima na životinjama zabilježeni su utjecaji irinotekana na plodnost potomstva (vidjeti dio 5.3.).

Prije početka uzimanja lijeka Irinotesin razmotrite davanje savjeta bolesnicima da sačuvaju gamete.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Irinotesin ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i na rad sa strojevima.

Bolesnike treba upozoriti na moguću omaglicu ili poremećaje vida koje se mogu pojaviti u roku od 24 sata nakon primjene irinotekana te ih treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i da ne rade sa strojevima ako se pojave ti simptomi.

4.8 Nuspojave

KLINIČKA ISPITIVANJA

Opsežni podaci o nuspojavama prikupljeni su iz ispitivanja metastatskog kolorektalnog karcinoma, a učestalosti su prikazane u nastavku. Očekuje se da su nuspojave koje se odnose na druge indikacije slične onima koje se odnose na kolorektalni karcinom.

Najčešće ($\geq 1/10$) nuspojave irinotekana koje ograničavaju dozu jesu zakašnjeli proljev (pojavljuje se nakon što je od primjene lijeka prošlo više od 24 sata) te poremećaji krvi uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju.

Neutropenija je toksični učinak koji ograničava dozu lijeka. Neutropenija je bila reverzibilna i nije kumulativna; medijan vremena do pojave najnižih vrijednosti neutrofila iznosio je 8 dana, bez obzira da li se radilo o monoterapiji ili kombiniranoj terapiji.

Vrlo često je zabilježen teški prolazni akutni kolinergički sindrom.

Glavni simptomi definirani su kao rani proljev kao i drugi razni simptomi poput abdominalne boli, znojenja, mioze i povećanog izlučivanja slina koji se javljaju tijekom ili unutar prva 24 sata nakon infuzije lijeka Irinotesin. Ti simptomi nestaju nakon primjene atropina (vidjeti dio 4.4).

MONOTERAPIJA

Zabilježene su sljedeće nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom lijeka Irinotesin u 765 bolesnika pri preporučenoj dozi od 350 mg/m² u monoterapiji. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema manjoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti nuspojava su sljedeće: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih

podataka).

Nuspojave koje su zabilježene tijekom monoterapije lijeka irinotekan (350 mg/m ² svaka 3 tjedna)		
MedDRA podjela prema organskim sustavima	Kategorija učestalosti	Preporučeni pojam
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često Vrlo često Često Često	Neutropenija Anemija Trombocitopenija Neutropenija s povišenom temperaturom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Kolinergički sindrom
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često	Proljev Povraćanje Mučnina Bol u abdomenu Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija (reverzibilna)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Vrlo često Vrlo često	Upala sluznica Pireksija Astenija
Pretrage	Često Često Često Često	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi Povišene transaminaze (AST, ALT) Povišen bilirubin u krvi Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi

Opis pojedinih nuspojava (monoterapija)

Teški proljev zabilježen je u 20% bolesnika koji su slijedili preporuke za sprječavanje proljeva. Od ciklusa koji su se mogli ocijeniti, 14% bolesnika je imalo teški proljev. Prva tekuća stolica prosječno se pojavila peti dan nakon infuzije lijeka Irinotesin.

U oko 10% bolesnika liječenih antiemetičima javila se **mučnina i povraćanje** u teškom obliku.

Konstipacija je zabilježena kod manje od 10% bolesnika.

Neutropenija je zapažena u 78,7% bolesnika, a teški oblik imalo je 22,6% bolesnika (broj neutrofila <500 stanica/mm³). Od ocijenjenih ciklusa, 18% bolesnika imalo je broj neutrofila ispod 1000 stanica/mm³, uključujući 7,6% bolesnika s brojem neutrofila <500 stanica/mm³. Potpuni oporavak obično je postignut nakon 22 dana.

Neutropenija s povišenom tjelesnom temperaturom zabilježena je u 6,2% bolesnika i u 1,7% ciklusa.

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

Anemija je bila zabilježena u oko 58,7% bolesnika (8% s hemoglobinom <8 g/dl i 0,9% s hemoglobinom <6,5 g/dl).

Trombocitopenija (<100 000 stanica/mm³) je opažena je u 7,4% bolesnika i 1,8% ciklusa, od kojih u 0,9% pacijenata i 0,2% ciklusa s brojem trombocita ≤50 000 stanica/mm³). Gotovo svi bolesnici pokazali su znakove oporavka do 22. dana.

Akutni kolinergički sindrom

Teški prolazni akutni kolinergički sindrom primijećen je kod 9% bolesnika koji su bili na monoterapiji.

Astenija je bila teška kod manje od 10% bolesnika na monoterapiji. Uzročna veza s lijekom irinotekan nije jasno ustanovljena.

Pireksija bez znakova infekcije i bez istovremene teške neutropenije pojavila se u 12% bolesnika na monoterapiji.

Pretrage

Zabilježena su prolazna i blaga do umjerena povećanja serumskih transaminaza, alkalne fosfataze ili bilirubina u 9,2%, 8,1% odnosno 1,8% bolesnika koji nisu imali progresivne metastaze u jetri.

Prolazna i blaga do umjerena povećanja razine kreatinina u serumu zabilježena su u 7,3% bolesnika.

KOMBINIRANA TERAPIJA

Nuspojave opisane u ovom dijelu odnose se na irinotekan.

Nema dokaza o utjecaju cetuksimaba na sigurnosni profil irinotekana ili obratno. U slučajevima kada se irinotekan primjenjuje u kombinaciji s cetuksimabom, dodatno zabilježene nuspojave su one očekivane za cetuksimab (poput dermatitisa sličnog aknama 88%). Za informaciju o nuspojavama irinotekana u kombinaciji s cetuksimabom, vidjeti i Sažetak opisa svojstava lijeka za cetuksimab.

Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih kapecitabinom u kombinaciji s irinotekanom, povrh onih koje su zabilježene kod monoterapije kapecitabinom ili onih zabilježenih s većom učestalošću u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom, uključuju:

Vrlo često, nuspojave svih stupnjeva: tromboza/embolija;

Često, nuspojave svih stupnjeva: preosjetljivost, ishemija miokarda/infarkt;

Često, nuspojave stupnja 3 i 4: neutropenija s povišenom tjelesnom temperaturom.

Za potpune informacije o nuspojavama kapecitabina vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Nuspojave stupnja 3 i stupnja 4 zabilježene u bolesnika liječenih kapecitabinom u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom, povrh onih nuspojava koje su zabilježene kod monoterapije kapecitabinom ili zabilježenih s većom učestalošću u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom, uključuju:

Često, nuspojave stupnja 3 i 4: neutropenija, tromboza/embolija, hipertenzija i ishemija miokarda/infarkt.

Za potpune informacije o nuspojavama kapecitabina i bevacizumaba vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin, odnosno bevacizumab.

Hipertenzija 3. stupnja bila je glavni značajan rizik prilikom dodavanja bevacizumaba u bolus irinotekan/5-FU/FK. Nadalje, došlo je do malog povećanja nuspojava proljeva i leukopenije 3./4. stupnja kod kemoterapije u usporedbi s bolesnicima koji su primili samo bolus irinotekan/5-FU/FK. Za druge informacije o nuspojavama bevacizumaba, potrebno je vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za bevacizumab.

Irinotekan je bio ispitivan u kombinaciji s 5-FU i FK za metastatski kolorektalni karcinom.

Sigurnosni podaci o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja pokazuju vrlo često zabilježene nuspojave stupnja 3 ili 4 prema NCI ljestvici moguće ili vjerojatno povezane nuspojave s poremećajima krvi i limfnog sustava, poremećajima probavnog sustava te poremećajima kože i potkožnog tkiva prema MedDRA klasifikaciji.

Sljedeće se nuspojave smatraju moguće ili vjerojatno povezane s primjenom lijeka irinotekan kod 145 bolesnika koji su primali kombinaciju lijeka irinotekan u dozi od 180 mg/m² i 5-FU/FK svaka dva tjedna.

Nuspojave koje su zabilježene tijekom kombinirane terapije lijekom irinotekan (terapija 180

mg/m ² svaka 2 tjedna)		
MedDRA podjela prema organskim sustavima	Kategorija učestalosti	Preporučeni termin
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često	Trombocitopenija Neutropenija Anemija Neutropenija s povišenom tjelesnom temperaturom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Kolinergički sindrom
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često Često	Proljev Povraćanje Mučnina Bol u abdomenu Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija (reverzibilna)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često Vrlo često Često	Upala sluznica Astenija Pireksija
Pretrage	Vrlo često Vrlo često Vrlo često	Povišene transaminaze (ALT, AST) Povišen bilirubin u krvi Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi

Opis pojedinih nuspojava (kombinirana terapija)

Teški proljev zabilježen je u 13,1% bolesnika koji su slijedili preporuke za sprječavanje proljeva. Od ciklusa koji su se mogli ocijeniti, 3,9% bolesnika imalo je teški proljev.

Rjeđe su zabilježeni teška **mučnina i povraćanje** (kod 2,1% odnosno 2,8% bolesnika).

Konstipacija vezana uz primjenu lijeka irinotekan i/ili loperamid zapažena je kod 3,4% bolesnika.

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

Neutropenija s povišenom tjelesnom temperaturom zabilježena je u 3,4% bolesnika i u 0,9% ciklusa.

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

Anemija je bila zabilježena u 97,2% bolesnika (2,1% s hemoglobinom < 8 g/dl).

Trombocitopenija (<100 000 stanica/mm³) bila je zapažena u 32,6% bolesnika i 21,8% ciklusa liječenja. Teška trombocitopenija (<50 000 stanica/mm³) nije bila zabilježena.

Akutni kolinergični sindrom

Teški prolazni akutni kolinergični sindrom primijećen je u 1,4% bolesnika na kombiniranoj terapiji.

Teška **astenija** primijećena je u 6,2% bolesnika liječenih kombiniranom terapijom. Uzročno-posljedična povezanost s lijekom irinotekan nije bila jasno potvrđena.

Pireksija bez znakova infekcije i bez istodobne teške neutropenije pojavila se u 6,2% u bolesnika liječenih kombiniranom terapijom.

Pretrage

Zabilježena je prolazna povišena serumska razina (stupnja 1 i 2) ALT, AST, alkalne fosfataze ili bilirubina u 15%, 11%, 11%, odnosno 10% bolesnika koji nisu imali progresivne metastaze u jetri.

Prolazni stupanj 3 bio je zabilježen u 0%, 0%, 0% odnosno 1% bolesnika. Nije bio zabilježen stupanj 4.

Vrlo rijetko su zabilježeni prolazni porast amilaze i/ili lipaze.

Zabilježeni su rijetki slučajevi hipokalemije i hiponatremije uglavnom povezani s proljevom i povraćanjem.

OSTALE NUSPOJAVE PRIJAVLJENE U KLINIČKIM ISPITIVANJIMA S TJEDNIM DOZIRANJEM LIJEKA IRINOTEKAN

Sljedeći dodatni događaji povezani s primjenom lijeka su prijavljeni u kliničkim ispitivanjima s irinotekanom: bol, sepsa, anorektalni poremećaj, gastrointestinalna infekcija kandidom, hipomagnezijemija, osip, kožni znakovi, problemi s hodanjem, konfuzija, glavobolja, sinkopa, crvenilo, bradikardija, infekcija urinarnog trakta, bol u grudima, povišena gamaglutamiltransferaza, ekstravazacija, sindrom lize tumora, kardiovaskularni poremećaji (angina pectoris, srčani zastoj, infarkt miokarda, ishemija miokarda, periferni krvožilni poremećaj, krvožilni poremećaj) i tromboemolijski događaji (arterijska tromboza, cerebralni infarkt, cerebrovaskularni događaj, duboka venska tromboza, periferna embolija, plućna embolija, tromboflebitis, tromboza i iznenadna smrt) (vidjeti dio 4.4.).

PRAĆENJE NAKON STAVLJANJA LIJEKA U PROMET

Učestalosti iz praćenja nakon stavljanja lijeka u promet nisu poznate (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam
Infekcije i infestacije	<ul style="list-style-type: none">• Pseudomembranozni kolitis jedan od kojih je bio dokumentiran bakterijski (<i>Clostridium difficile</i>)• Sepsa• Gljivične infekcije^a• Virusne infekcije^b
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<ul style="list-style-type: none">• Trombocitopenija s antitrombocitnim antitijelima
Poremećaji imunološkog sustava	<ul style="list-style-type: none">• Preosjetljivost• Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	<ul style="list-style-type: none">• Dehidracija (zbog proljeva i povraćanja)• Hipovolemija
Poremećaji živčanog sustava	<ul style="list-style-type: none">• Općenito prolazni poremećaji govora, u nekim slučajevima, događaj je bio pripisan kolinergičkom sindromu zapaženom tijekom ili odmah nakon infuzije irinotekana• Parestezija• Mišićne kontrakcije nehotične
Srčani poremećaji	<ul style="list-style-type: none">• Hipertenzija (tijekom ili nakon infuzije)• Kardio cirkulatorno zatajenje*
Krvožilni poremećaji	<ul style="list-style-type: none">• Hipotenzija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<ul style="list-style-type: none">• Intersticijska plućna bolest koja se manifestira kao plućni infiltrat je manje česta tijekom terapije irinotekanom; prijavljeni su rani učinci poput dispneje (vidjeti dio 4.4)• Dispneja (vidjeti dio 4.4)• Štucanje
Poremećaji probavnog sustava	<ul style="list-style-type: none">• Opstrukcija crijeva• Ileus: slučajevi ileusa bez prethodnog kolitisa su također bili prijavljeni• Megakolon

	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinalno krvarenje • Kolitis; u nekim slučajevima, kolitis je bio dodatno kompliciran ulceracijom, krvarenjem, ileusom ili infekcijom • Tiflitis • Ishemijski kolitis • Ulcerozni kolitis • Povišenje enzima gušterače simptomatsko ili bez simptoma • Perforacija crijeva
Poremećaji jetre i žuči	<ul style="list-style-type: none"> • Steatohepatitis • Steatoza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • Kožne reakcije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • Mišićne kontrakcije ili grčevi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<ul style="list-style-type: none"> • Bubrežno oštećenje i akutno bubrežno zatajenje općenito u bolesnika koji se zaraze i/ili čiji je volumen plazme smanjen zbog teške gastrointestinalne toksičnosti* • Bubrežna insuficijencija*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcije na mjestu infuzije
Pretrage	<ul style="list-style-type: none"> • Povišene amilaze • Povišene lipaze • Hipokalijemija • Hiponatrijemija uglavnom povezana s proljevom i povraćanjem • Povišene transaminaze (npr. AST i ALT) su vrlo rijetko prijavljene kada nema progresivnih metastaza u jetri

*U bolesnika koji su imali epizode dehidracije povezane s proljevom i/ili povraćanjem ili sepsu zabilježeni su rijetki slučajevi bubrežne insuficijencije, hipotenzije ili srčano-krvožilnog zatajenja (vidjeti dio 4.4.).

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

b. Npr. herpes zoster, influenza, reaktivacija hepatitisa B, citomegalovirusni kolitis.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Zabilježeni su slučajevi predoziranja pri dozama koje su bile dvostruko veće od preporučenih, a koje mogu biti fatalne. Najvažnije prijavljene nuspojave bile su teška neutropenija i teški proljev.

Liječenje

Nema poznatog protuotrova za irinotekan. Potrebna je maksimalna suportivna terapija za sprječavanje dehidracije zbog proljeva i liječenje eventualnih infektivnih komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori topoizomeraze I, ATK oznaka: L01CE02.

Mehanizam djelovanja

Eksperimentalni podaci

Irinotekan je polusintetički derivat kamptotecina. To je antineoplastička tvar koja djeluje kao specifični inhibitor DNK topoizomeraze I. Metabolizira se pomoću karboksilesteraze u većini tkiva u SN-38, koji se pokazao aktivnijim od irinotekana u pročišćenoj topoizomerazi I i citotoksičnijim od irinotekana protiv nekoliko linija tumorskih stanica u glodavaca i ljudi. Inhibicija DNK topoizomeraze I irinotekomom ili SN-38 uzrokuje lezije jednog lanca DNK čime se blokira replikacija uzvojnice te se ostvaruje citotoksični učinak. Utvrđeno je da je citotoksično djelovanje ovisno o vremenu i specifično za S fazu.

In vitro je utvrđeno da irinotekan i SN-38 nisu značajno prepoznati od P-glikoproteina MDR (*engl. Multi-drug resistance*), i da pokazuju citotoksično djelovanje protiv staničnih linija otpornih na doksorubicin i vinblastin.

Nadalje, irinotekan ima široko antitumorsko djelovanje *in vivo* na tumorskim modelima glodavaca (P03 adenokarcinom duktusa gušterače, MA16/C adenokarcinom dojke, C38 i C51 adenokarcinomi kolona) i protiv ljudskih ksenografta (Co-4 adenokarcinom kolona, Mx-1 adenokarcinom dojke, ST-15 i SC-16 adenokarcinom želuca). Irinotekan je aktivan i protiv tumora koji izražavaju P-glikoprotein MDR (P388 leukemija otporna na vinkristin i doksorubicin).

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

Klinički podaci

U kombiniranoj terapiji (prva linija liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma)

U kombiniranoj terapiji s folatnom kiselinom i 5-fluorouracilom

Ispitivanje faze III provedeno je na 385 prethodno neliječenih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom liječenih prema dvotjednom rasporedu (vidjeti dio 4.2) ili tjednom rasporedu. U dvotjednom rasporedu, prvi dan daje se irinotekan jednokratno u dozi od 180 mg/m² jednom svaka 2 tjedna, nakon čega slijedi infuzija folatne kiseline (200 mg/m² tijekom 2 sata infuzijom u venu) i 5-fluorouracila (400 mg/m² kao bolus u venu, nakon čega slijedi 600 mg/m² tijekom 22 sata infuzija u venu). Drugog dana, folatna kiselina i 5-fluorouracil primijenjeni su u istim dozama i rasporedima. U tjednom rasporedu, primjenjuje se irinotekana 80 mg/m², nakon čega slijedi infuzija folatne kiseline (500 mg/m² tijekom 2 sata infuzijom u venu), a zatim 5-fluorouracila (2300 mg/m² tijekom 24 sata infuzijom u venu) tijekom 6 tjedana.

U ispitivanoj kombiniranoj terapiji s 2 gore opisana režima doziranja, procijenjena je djelotvornost irinotekana kod 198 liječenih bolesnika:

	Kombinirano liječenje (N=198)		Tjedni intervali doziranja (N=50)		Dvotjedni intervali doziranja (N=148)	
	irinotekan +5FU/FK	5FU/FK	irinotekan +5FU/FK	5FU/FK	irinotekan +5FU/FK	5FU/FK
Odgovor na terapiju (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*

p-vrijednost	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Medijan vremena do početka širenja (mjeseci)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-vrijednost	p<0,001		NS		p=0,001	
Medijan trajanja terapijskog učinka (mjeseci)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-vrijednost	NS		p=0,043		NS	
Medijan trajanja terapijskog učinka i stabilizacije (mjeseci)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-vrijednost	p<0,001		NS		p=0,003	
Medijan vremena do neuspjeha liječenja (mjeseci)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-vrijednost	p=0,014		NS		p<0,001	
Medijan preživljavanja (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 FK: folatna kiselina NS: nije značajno

*: analiza populacije po planu ispitivanja

U tjednom rasporedu doziranja, pojavnost teškog proljeva bila je 44,4% kod bolesnika liječenih irinotekanom u kombinaciji s 5-FU/FK i 25,6% kod bolesnika liječenih samo 5-FU/FK. Pojavnost teške neutropenije (broj neutrofila < 500 stanica/mm³) bila je 5,8% kod bolesnika liječenih irinotekanom u kombinaciji s 5-FU/FK i 2,4% kod bolesnika liječenih samo 5-FU/FK.

Pored toga, srednje vrijeme do definitivnog pogoršanja stanja bilo je značajno duže u skupini koja je primila irinotekan u kombinaciji nego u skupini koja je primila samo 5-FU/FK (p=0,046). Kvaliteta života je procijenjena u ovom ispitivanju faze III pomoću EORTC QLQ-C30 upitnika. Vrijeme do definitivnog pogoršanja konstantno se produljivalo u skupini koja je primala irinotekan. Kvaliteta života bila je blago, iako ne značajno, bolja u skupini kombiniranog liječenja s irinotekanom, što pokazuje da se djelotvornost irinotekana u kombinaciji može postići bez utjecaja na kvalitetu života.

U kombinaciji s bevacizumabom

U randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III ispitivan je bevacizumab u kombinaciji s irinotekanom/5-FU/FK kao prva linija liječenja za metastatski karcinom kolona ili rektuma (ispitivanje AVF2107g). Dodatak bevacizumaba kombinaciji irinotekan/5-FU/FK rezultirao je statistički značajnim produljenjem ukupnog preživljenja. Klinička korist mjerena ukupnim preživljavanjem uočena je u svim unaprijed specificiranim podskupinama bolesnika, uključujući one definirane prema dobi, spolu, općem stanju, lokalizaciji primarnog tumora, broju pogođenih organa i trajanju metastatske bolesti. Vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za bevacizumab.

Rezultati djelotvornosti ispitivanja AVF2107g sažeto su prikazani u sljedećoj tablici.

		AVF2107g	
	Skupina 1 irinotekan/5-FU/FK + placebo	Skupina 2 irinotekan/5-FU/FK + Avastin ^a	
Broj bolesnika	411	402	
Ukupno preživljavanje			
Medijan vremena (mjeseci)	15,6	20,3	
95% CI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18	
Omjer rizika ^b		0,660	
p-vrijednost		0,00004	
Preživljavanje bez progresije bolesti			
Medijan vremena (mjeseci)	6,2	10,6	
Omjer rizika		0,54	
p-vrijednost		<0,0001	
Ukupna stopa odgovora			
Stopa (%)	34,8	44,8	
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8	
p-vrijednost		0,0036	
Trajanje terapijskog odgovora			
Medijan vremena (mjeseci)	7,1	10,4	
25- 75 percentila (mjeseci)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0	

^a5 mg/kg svaka 2 tjedna

^bPrema kontrolnoj skupini

U kombinaciji s cetuksimabom

EMR 62 202-013: u ovom randomiziranom ispitivanju, u koje su uključeni bolesnici s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji prethodno nisu primali terapiju za metastatsku bolest, uspoređivana je kombinacija cetuksimaba i irinotekana te infuzije (5FU/FK) (599 bolesnika) s istom kemoterapijom primijenjenom u monoterapiji (599 bolesnika). Udio bolesnika u kojih je prisutan karcinom KRAS divljeg tipa u populaciji bolesnika u kojih se mogao procijeniti KRAS status iznosio je 64%.

Podaci o djelotvornosti dobiveni ovim ispitivanjem sažeto su prikazani u donjoj tablici:

Varijabla	Cjelokupna populacija		Populacija s karcinomom KRAS divljeg tipa	
	Cetuksimab plus FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cetuksimab plus FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
ORR				
% (95% CI)	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% CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-vrijednost	0,0479		0,0167	

CI = engl. „confidence interval“, odnosno interval pouzdanosti FOLFIRI = kombinacija irinotekan /5-FU/FK

ORR = engl. „objective response rate“, odnosno objektivna stopa odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom)

PFS = engl. „progression-free survival time“, odnosno vrijeme preživljenja bez progresije bolesti

U kombinaciji s kapecitabinom

Podaci iz randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze III (CAIRO) potvrđuju uporabu kapecitabina u početnoj dozi od 1000 mg/m² tijekom 2 tjedna i to svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom kao prvom linijom liječenja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. Ukupno je randomizirano 820 bolesnika, koji su primali ili sekvencijalnu (n=410) ili kombiniranu terapiju (n=410). Sekvencijalna terapija sastojala se od prve linije liječenja kapecitabinom (1250 mg/m² dva puta dnevno tijekom 14 dana), druge linije liječenja irinotekanom (350 mg/m² na dan 1.) i treće linije kombiniranog liječenja kapecitabinom (1000 mg/m² dva puta dnevno tijekom 14 dana) s oksaliplatinom (130 mg/m² na dan 1.).

Kombinirano liječenje sastojalo se od prve linije liječenja kapecitabinom (1000 mg/m² dva puta dnevno tijekom 14 dana) u kombinaciji s irinotekanom (250 mg/m² na dan 1.) (XELIRI) i druge linije liječenja kapecitabinom (1000 mg/m² dva puta dnevno tijekom 14 dana) plus oksaliplatin (130 mg/m² na dan 1.).

Svi su terapijski ciklusi primjenjivani s razmakom od 3 tjedna. U prvoj je liniji liječenja medijan vremena preživljavanja bez progresije bolesti u ciljnoj liječenoj populaciji iznosilo 5,8 mjeseci (interval pouzdanosti od 95%, 5,1 – 6,2 mjeseca) u slučaju kapecitabina primijenjenog u monoterapiji te 7,8 mjeseci (interval pouzdanosti od 95%, 7,0 -8,3 mjeseci) pri primjeni XELIRI (p=0.0002).

Podaci iz privremene analize multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze II (AIO KRK 0604) potvrđuju uporabu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m² tijekom 2 tjedna i to svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom u prvoj liniji liječenja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. Ukupno je randomizirano 115 bolesnika koji su liječeni kapecitabinom u kombinaciji s irinotekanom (XELIRI) i bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m² dva puta dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega je uslijedilo razdoblje mirovanja od 7 dana), irinotekan (200 mg/m² kao 30 minutna infuzija na dan 1. svaka 3 tjedna) i bevacizumab (7,5 mg/kg kao 30 do 90 minutna infuzija na dan 1. svaka 3 tjedna); ukupno je randomizirano 118 bolesnika koji su liječeni kapecitabinom u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m² dva puta dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega je uslijedilo razdoblje mirovanja od 7 dana), oksaliplatin (130 mg/m² kao 2 satna infuzija na dan 1. svaka 3 tjedna) i bevacizumab (7,5 mg/kg kao 30 do 90 minutna infuzija na dan 1. svaka 3 tjedna). Preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci u ciljnoj liječenoj populaciji iznosilo je 80% (XELIRI i bevacizumab) u odnosu na 74% (kombinacija kapecitabina i oksaliplatina (XELOX) te bevacizumab). Cjelokupna stopa odgovora (potpuni odgovor i djelomični odgovor) iznosila je 45% (XELOX i bevacizumab) u odnosu na 47% (XELIRI i bevacizumab).

U monoterapiji (druga linija liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma)

Klinička ispitivanja faze II/III provedena su na više od 980 bolesnika na trotjednom rasporedu s metastatskim kolorektalnim karcinomom kod kojih prethodni 5-FU režim nije uspio. Djelotvornost irinotekana je procijenjena kod 765 bolesnika s dokumentiranom progresijom uz 5-FU pri ulasku u ispitivanje.

Faza III						
Irinotekan u odnosu na suportivno liječenje			Irinotekan u odnosu na 5-FU			
	<i>Irinotekan</i>	<i>Supportivno liječenje</i>	<i>p- vrijednosti</i>	<i>Irinotekan</i>	<i>5-FU</i>	<i>p- vrijednosti</i>
	<i>n=189</i>	<i>n=90</i>		<i>n=127</i>	<i>n=129</i>	

Preživljavanje bez progresije na 6 mjeseci (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03
Preživljavanje na 12 mjeseci (%)	36,2 ^{*)}	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Srednje preživljavanje (mjeseci)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: ne primjenjuje se

* : statistički značajna razlika

U ispitivanjima faze II, provedenima na 455 bolesnika na trodnevnom rasporedu, preživljavanje bez progresije nakon 6 mjeseci liječenja bilo je 30%, a srednje preživljavanje 9 mjeseci. Srednje vrijeme do progresije bolesti bilo je 18 tjedana.

Dodatno, nekomparativna ispitivanja faze II provedena su na 304 bolesnika liječena tjednim režimom, na dozi od 125 mg/m² primijenjenim kao infuzija u venu kroz 90 minuta tijekom 4 uzastopna tjedna, nakon čega su slijedila 2 tjedna odmora. U tim ispitivanjima, srednje vrijeme do progresije bilo je 17 tjedana, a srednje preživljavanje 10 mjeseci. Sličan profil sigurnosti uočen je na tjednom rasporedu doziranja kod 193 bolesnika pri početnoj dozi od 125 mg/m², u usporedbi s trodnevnom rasporedom doziranja. Srednje vrijeme do nastupa prve tekuće stolice bilo je 11 dana.

Kombinacija s cetuksimabom nakon neuspjeha citotoksične terapije koja je uključivala irinotekan

Djelotvornost kombinacije cetuksimaba i irinotekana ispitivana je u dva klinička ispitivanja. Ukupni broj bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom s izraženim epidermalnim faktorom rasta (EGFR) koji nisu odgovorili na citotoksičnu terapiju koja je uključivala irinotekan i čiji je minimalni Karnofsky status bio 60, ali većina kojih je imala Karnofsky status ≥ 80 , iznosio je 356.

EMR 62 202-007: u tom randomiziranom ispitivanju uspoređivana je kombinacija cetuksimaba i irinotekana (218 bolesnika) s cetuksimabom primijenjenim u monoterapiji (111 bolesnika).

IMCL CP02-9923: u ovom jednostrukom, otvorenom ispitivanju istraživana je djelotvornost kombinirane terapije u 138 bolesnika.

Podaci o djelotvornosti iz tih ispitivanja sažeto su prikazani u tablici:

Ispitivanje	N	ORR		DCR		PFS (mjeseci)		OS (mjeseci)	
		N (%)	95%CI	N (%)	95%CI	Medijan	95%CI	Medijan	95%CI
Cetuksimab + irinotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
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

CI = engl. „confidence interval“, odnosno interval pouzdanosti

DCR = engl. „disease control rate“, odnosno stopa kontrole bolesti (bolesnici s potpunim odgovorom, djelomičnim odgovorom ili stabilni najmanje 6 tjedana)

ORR = engl. „objective response rate“, odnosno objektivna stopa odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom)

OS= engl. „*overall survival time*“, odnosno cjelokupno vrijeme preživljavanja
PFS = engl. „*progression-free survival*“, odnosno preživljavanje bez progresije bolesti

Djelotvornost kombinacije cetuksimaba i irinotekana bila je veća od djelotvornosti cetuksimaba primijenjenog u monoterapiji u pogledu objektivne stope odgovora (ORR), stope kontrole bolesti (DCR) i preživljavanja bez progresije bolesti (PFS). U randomiziranom ispitivanju nisu zabilježeni učinci na cjelokupno preživljavanje (omjer rizika 0,91, $p = 0,48$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Srednje vrijednosti vršnih koncentracija irinotekana i SN-38 u plazmi, postignutih pri kraju infuzije i pri preporučenoj dozi od 350 mg/m², bile su 7,7 µg/ml odnosno 56 µg/ml, s odgovarajućim vrijednostima površine ispod krivulje (AUC) od 34 µg.h/ml za irinotekan odnosno 451 ng.h/ml za SN-38. Za SN-38 zabilježena je općenito velika interindividualna varijabilnost u farmakokinetičkim parametrima.

Distribucija

U kliničkom ispitivanju faze I koje je obuhvaćalo 60 bolesnika koji su dobivali 100-750 mg/m² irinotekana u obliku 30-minutne intravenske infuzije svaka tri tjedna, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 157 L/m².

In vitro, vezivanje proteina u plazmi za irinotekan i SN-38 bilo je približno 65% odnosno 95%.

Biotransformacija

Ispitivanja ravnoteže mase i metabolizma s lijekom označenim s ¹⁴C pokazala su da se više od 50% doze irinotekana primijenjene u venu izlučuje kao nepromijenjeni lijek i to 33% u stolici uglavnom putem žuči i 22% u urinu.

Svaki od dva identificirana metabolička puta predstavlja najmanje 12% doze:

- hidroliza pomoću karboksilesteraze u aktivni metabolit SN-38. SN-38 se uglavnom eliminira glukuronidacijom, a dalje izlučivanjem putem žuči i bubrega (manje od 0,5% doze irinotekana). SN-38 glukuronid se kasnije vjerojatno hidrolizira u crijevima.
- oksidacija ovisna o citokrom P450 3A enzimima koja dovodi do otvaranja vanjskog piperidinskog prstena s formiranjem APC (derivata aminopentanoične kiseline) i NPC (primarnog aminskog derivata) (vidjeti dio 4.5).

Nepromijenjeni irinotekan glavni je sastojak u plazmi, nakon čega slijede APC, SN-38 glukuronid i SN-38. Samo SN-38 ima značajno citotoksično djelovanje.

Eliminacija

U kliničkom ispitivanju faze I koje je obuhvaćalo 60 bolesnika koji su dobivali 100-750 mg/m² irinotekana u obliku 30-minutne intravenske infuzije, irinotekan je pokazao dvofazni ili trofazni profil izlučivanja. Srednji klirens plazme bio je 15 l/h/m². Srednje poluvrijeme eliminacije iz plazme prve faze trofaznog modela bilo je 12 minuta, druge faze 2,5 sati, a terminalne faze 14,2 sata. SN-38 pokazao je dvofazni profil izlučivanja sa srednjim terminalnim poluvremenom eliminacije od 13,8 h.

Klirens irinotekana smanjen je za oko 40% kod bolesnika s bilirubinemijom između 1,5 i 3 puta višom od ULN. Kod tih bolesnika doza od 200 mg/m² irinotekana dovodi do koncentracija lijeka u plazmi koje su slične onima koje su zabilježene pri dozi od 350 mg/m² kod bolesnika s normalnim parametrima jetre.

Linearnost/nelinearnost

Populacijske farmakokinetičke analize irinotekana provedene su na 148 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, liječenih različitim rasporedima doziranja i različitim dozama u ispitivanjima faze II. Farmakokinetički parametri procijenjeni modelom od tri odjeljka bili su slični

onima uočenima u ispitivanjima faze I. Sva ispitivanja su pokazala da se izloženost irinotekanu (CPT-11) i SN-38 razmjerno povećava s CPT-11 primijenjenom dozom; njihova je farmakokinetika neovisna o broju prethodnih ciklusa i rasporedu primjene.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Intenzitet glavnih toksičnih učinaka povezanih s primjenom lijeka irinotekan (primjerice leukoneutropenija i proljev) posljedica je izloženosti (AUC) irinotekanu i njegovom metabolitu SN-38. Tako je u monoterapiji značajna povezanost bila zapažena između hematološke toksičnosti (smanjenje broja bijelih krvnih stanica i neutrofila pri najnižim vrijednostima) ili jačine proljeva te AUC vrijednosti irinotekana i SN-38.

Pacijenti sa smanjenom aktivnošću enzima UGT1A1:

Uridin difosfat glukuronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1) sudjeluje u metaboličkoj deaktivaciji aktivnog metabolita irinotekana SN-38 u neaktivni SN-38 glukuronid (SN-38G). Gen UGT1A1 vrlo je polimorfan, što dovodi do različitih metaboličkih mogućnosti kod pojedinaca. Najbolje okarakterizirane genetičke varijante gena UGT1A1 su UGT1A1*28 i UGT1A1*6. Ove varijante i drugi prirodni nedostaci ekspresije gena UGT1A1 (poput Gilbertovog sindroma i Crigler-Najjarovog sindroma) povezane su sa smanjenom aktivnošću ovog enzima.

Pacijenti koji su slabi metabolizatori enzima UGT1A1 (npr. homozigoti za varijante UGT1A1*28 ili *6) pod povećanim su rizikom od teških nuspojava poput neutropenije i proljeva nakon primjene irinotekana, kao posljedice nakupljanja metabolita SN-38. Prema podacima iz nekoliko meta-analiza, rizik je veći kod pacijenata koji primaju doze irinotekana veće od 180 mg/m² (vidjeti dio 4.4).

Da bi se utvrdili pacijenti s povećanim rizikom od teške neutropemije i proljeva, može se provesti genotipizacija gena UGT1A1. Učestalost homozigotne varijante UGT1A1*28 u europskoj, afričkoj, bliskoistočnoj i latinskoj populaciji iznosi 8-20%. Varijante *6 gotovo da i nema kod ovih populacija. Kod istočnoazijske populacije učestalost varijante *28/*28 iznosi oko 1-4 %, varijante *6/*28 oko 3-8 % te varijante *6/*6 oko 2-6 %. U srednjoj i južnoj Aziji učestalost varijante *28/*28 iznosi oko 17 %, *6/*28 oko 4 % i varijante *6/*6 oko 0,2%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Irinotekan i SN-38 su pokazali mutageno djelovanje u *in vitro* testu kromosomske aberacije na CHO stanicama kao i u *in vivo* testu mikronukleusa kod miševa. Međutim, pokazalo se da nemaju mutageni potencijal u Ames testu.

Kod štakora tretiranih jednom tjedno tijekom 13 tjedana na najvišoj dozi od 150 mg/m² (što je manje od polovice ljudske preporučene doze), nisu prijavljeni tumori vezani uz liječenje 91 tjedan nakon završetka primjene.

Ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze i ponovljenih doza irinotekana provedena su na miševima, štakorima i psima. Glavni toksični učinci uočeni su u hematopoetskom i limfatičnom sustavu. Kod pasa je prijavljena pojava kasnog proljeva vezana uz atrofiju i fokalnu nekrozu sluznice crijeva. Kod pasa je također uočena alopecija. Težina tih učinaka bila je vezana uz dozu i reverzibilna.

Plodnost

Irinotekan se pokazao teratogenim u štakora i zečeva tretiranim dozama nižim od terapijske doze za ljude. Mladunci liječenih štakora s vanjskim abnormalnostima pokazivali su smanjenu plodnost. Ovo nije opaženo u morfološki zdravih mladunaca. U skotnih je štakorica smanjena težina placente, a u mladunaca je smanjena fetalna vijabilnost te povećan broj poremećaja u ponašanju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sorbitol (E420)

laktatna kiselina
natrijev hidroksid (za prilagođavanje na pH 3,5)
kloridna kiselina (za prilagođavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Bočica prije otvaranja
3 godine.

Nakon otvaranja
Sadržaj bočice mora se upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja bočice.

Nakon razrjeđivanja
Kemijska i fizička stabilnost pri korištenju lijeka nakon razrjeđivanja u preporučenim otopinama za infuziju (vidjeti dio 6.6) utvrđena je za 24 sata na 30°C i tijekom 48 sata na 2-8°C.
S mikrobiološkog gledišta lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti pohrane lijeka prije upotrebe odgovornost su korisnika i ne bi trebalo biti duže od 24 sata na temperaturi 2-8°C (primjerice u hladnjaku), osim ako je lijek razrijeđen u kontroliranim, validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju lijeka radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica (tip I) s brom-butil gumenim čepom i metalnim zatvaračem (aluminij) s polipropilenskim diskom. Bočica se pakira sa ili bez zaštitnog plastičnog omota.

Veličine pakiranja
1 bočica x 2 ml
1 bočica x 5 ml
1 bočica x 15 ml
1 bočica x 25 ml

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje
Kao i kod svih antineoplastičkih tvari, potreban je oprez pri rukovanju lijekom Irinotesin. Razrjeđivanje treba provoditi u aseptičkim uvjetima kvalificirano osoblje u za to namijenjenom prostoru. Potrebne su mjere opreza radi izbjegavanja dodira s kožom i sluznicama.

Upute za razrjeđivanje
Irinotesin koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen je za infuziju u venu isključivo nakon razrjeđivanja prije primjene u preporučenim razrjeđivačima, bilo 0,9% otopini natrijevog klorida za infuziju ili 5% otopini glukoze za infuziju. Aseptički povucite potrebnu količinu Irinotesin koncentrata za otopinu iz bočice kalibriranom štrcaljkom i ubrizgajte u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml. Infuzija se mora dobro promiješati ručnom rotacijom.

Ako se u bočicama ili nakon rekonstituiranja uoči bilo kakav talog, lijek treba zbrinuti u skladu sa standardnim postupcima za citotoksične tvari.

Sigurnosne upute za pripravu Irinotesin otopine za infuziju

1. Potrebno je koristiti posebno odvojen zaštitni prostor i nositi zaštitne rukavice kao i zaštitnu odjeću. Ako nema posebno odvojenog prostora, opremu treba nadopuniti zaštitnom maskom i zaštitnim naočalama.
2. Otvoreni spremnici, poput bočica za injekciju i infuzijskih boca, te upotrijebljene igle, štrcaljke, kateteri, cjevčice i ostaci citostatika smatraju se opasnim otpadom i odlažu se u skladu s lokalnim propisima koji važe za postupanje s OPASNIM OTPADOM.
3. U slučaju izlivanja pridržavajte se sljedećih uputa:
 - potrebno je nositi zaštitnu odjeću
 - slomljeno staklo treba pokupiti i staviti u spremnik za OPASNI OTPAD
 - onečišćene površine treba pravilno isprati obilnim količinama hladne vode
 - isprane površine zatim treba temeljito obrisati, a materijale korištene za brisanje odložiti kao OPASNI OTPAD.
4. U slučaju da Irinotesin dođe u dodir s kožom, područje isperite s puno tekuće vode, a zatim operite sapunom i vodom. U slučaju dodira sa sluznicom, temeljito isperite područje dodira vodom. Ako doživite bilo kakvu smetnju, obratite se liječniku.
5. U slučaju da Irinotesin dođe u dodir s očima, temeljito ih isperite s puno vode. Odmah se obratite oftalmologu.

Odlaganje

Svi predmeti koji se koriste za pripremu, primjenu ili koji na drugi način dođu u dodir s irinotekanom moraju se odlagati u skladu s lokalnim propisima za postupanje s citotoksičnim otpadom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-810518111

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19.06.2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27.07.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj 2022.