

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

Irinotecan Accord 20 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: irinotekan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 20 mg irinotekan-hidrohlid, trihidrata (što odgovara 17,33 mg irinotekana).

1 bočica sa 2 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 34,66 mg irinotekana kao 40 mg irinotekan-hidrohlid, trihidrata (40 mg/2 mL).

1 bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 86, 65 mg irinotekana kao 100 mg irinotekan-hidrohlid, trihidrata (100 mg/5 mL).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Irinotecan Accord 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 90 mg sorbitola (E420) u svaka 2 mL otopine, što odgovara 90 mg/2 mL.

Irinotecan Accord 20 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju sadrži 225 mg sorbitola (E420) u svaka 5 mL otopine, što odgovara 225 mg/5 mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Irinotecan Accord je indikovano za liječenje pacijenata sa uznapredovalim kolorektalnim karcinomom:

- u kombinaciji sa 5-fluorouracilom i folinskom kiselinom, kod pacijenata koji nisu prethodno primali hemioterapiju za uznapredovalu bolest;
- u monoterapiji, kod pacijenata koji su prethodno neuspješno liječeni standardnim terapijskim protokolom sa 5-fluorouracilom.

U kombinaciji sa cetuksimabom, Irinotecan Accord je indikovano za liječenje pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom *KRAS wild* tipa, koji eksplicira receptore za epidermalni faktor rasta (engl. *epidermal growth factor receptors* - EGFR), a koji prethodno nisu primali terapiju za metastatsku bolest ili su neuspješno liječeni citotoksičnom terapijom koja je uključivala i irinotekan (vidjeti odjeljak 5.1).

U kombinaciji sa 5-fluorouracilom, folinskom kiselinom i bevacizumabom, Irinotecan Accord je indikovano u prvoj liniji terapije kod pacijenata sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

U kombinaciji sa kapecitabinom sa ili bez bevacizumaba, Irinotecan Accord je indikovano u prvoj liniji terapije kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom.

4.2. Doziranje i način primjene

Irinotecan se primjenjuje kod odraslih.

Irinotecan, koncentrat za rastvor za infuziju treba ubrizgavati u perifernu ili centralnu venu.

Preporučeno doziranje

U monoterapiji (za pacijente koji su već prethodno liječeni):

Preporučena doza lijeka Irinotekana je 350 mg/m², primijenjena u vidu intravenske infuzije koja traje 30-90 min, jednom u tri nedelje (vidjeti odjeljke 4.4 i 6.6).

U kombinaciji sa drugim lijekovima (za pacijente koji nisu prethodno liječeni):

Bezbednost i efikasnost lijeka Irinotekana u kombinaciji sa 5-fluorouracilom (5FU) i folinskom kiselinom (engl. *folinic acid*- FA) ispitani su prema sljedećem protokolu (vidjeti odjeljak 5.1):

- Irinotecan plus 5FU/FA jednom u dve nedelje.

Preporučena doza lijeka Irinotecan je 180 mg/m², primijenjena u vidu intravenske infuzije koja traje 30-90 min, jednom u dve nedelje, poslije koje slijede infuzije folinske kiseline i 5-fluorouracila.

Za doziranje i način primjene cetuksimaba, treba konsultovati odgovarajuću prateću dokumentaciju za ovaj lijek.

Uobičajeno je da doze irinotekana budu iste kao i u posljednjim ciklusima prethodno korištenog protokola sa irinotekanom. Irinotecan se ne smije primijeniti prije nego što prođe bar jedan sat od završetka infuzije cetuksimaba.

Kada su u pitanju doziranje i način primjene bevacizumaba, treba pogledati sažetak karakteristika lijeka za bevacizumab.

Za doziranje i način primjene kombinacije sa kapecitabinom, vidjeti odjeljak 5.1. i odgovarajuće odjeljke Sažetka karakteristika lijeka za kapecitabin.

Prilagođavanje doziranja:

Irinotecan treba primijenjivati tek poslije odgovarajućeg oporavka, odnosno poslije svođenja intenziteta neželjenih događaja na gradus od 0 ili 1, prema NCI-CTC kriterijumima (engl. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*), kao i poslije potpunog prestanka dijareje izazvane terapijom.

Kada se započinje sa sljedećom infuzijom, doza lijeka Irinotecan i 5FU (ukoliko se i on koristi u liječenju), treba da se smanji u skladu sa najtežim gradusom neželjenih događaja koji su registrovani tokom prethodne infuzije. Liječenje treba odložiti za jednu do dve nedelje da bi se omogućio oporavak od neželjenih događaja izazvanih terapijom.

Pri pojavi sljedećih neželjenih događaja, doze lijeka Irinotekana i/ili 5FU (ukoliko se koristi) treba smanjiti za 15-20 %:

- hematološka toksičnost (neutropenija gradusa 4, febrilna neutropenija (neutropenija gradusa 3-4 i povišena temperatura gradusa 2-4), trombocitopenija i leukopenija (gradusa 4));
- nehematološka toksičnost (gradusa 3-4).

Preporuke za promjenu doze cetuksimaba, kada se daje u kombinaciji sa irinotekanom, treba da budu u skladu sa informacijama o ovom lijeku.

Kada se Irinotekan primjenjuje u kombinaciji sa kapecitabinom kod pacijenta starosti 65 godina i starijih, preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 800 mg/m² dva puta dnevno prema sažetkukarakteristika lijeka za kapecitabin. Kod primjene kombinacije ovih lijekova pogledati preporuke za prilagođavanje doze date u sažetku karakteristika lijeka za kapecitabin.

Trajanje terapije:

Lečenje lijekom Irinotekanom treba nastaviti sve dok ne dođe do objektivne progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre: U monoterapiji: Početnu dozu lijeka Irinotekan treba odrediti na osnovu nivoa bilirubina u krvi (do 3 puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti) kod pacijenata sa performans statusom ≤ 2 . Kod takvih pacijenata sa hiperbilirubinemijom i protrombinskim vremenom većim od 50%, klirens irinotekana je smanjen (vidjeti odjeljak 5.2), a rizik od hepatotoksičnosti je povećan. Stoga, kod takvih pacijenata treba svake nedelje redovno kontrolisati kompletnu krvnu sliku.

- Kod pacijenata sa nivoima bilirubina koji su do 1,5 puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti, preporučena doza lijeka Irinotekana iznosi 350 mg/m².
- Kod pacijenata sa nivoima bilirubina koji su 1,5-3 puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti, preporučena doza lijeka Irinotekana iznosi 200 mg/m².
- Pacijenti čiji nivo bilirubina prelazi više od 3 puta gornju granicu normalnih vrijednosti ne bi trebalo liječiti lijekom Irinotekana (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Nema podataka o liječenju pacijenata sa insuficijencijom jetre lijekom Irinotekana u kombinaciji sa drugim lijekovima.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Primjena lijeka Irinotekana se ne preporučuje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pošto nisu sprovedene studije sa ovom populacijom pacijenata (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Stariji pacijenti

Posebne farmakokinetičke studije kod starijih pacijenata nisu sprovedene. Međutim, treba pažljivo odabrati dozu kada je ova populacija u pitanju, zbog toga što su kod starijih u većoj mjeri smanjene biološke funkcije.

Ova grupa pacijenata zahtjeva intenzivniji nadzor (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost irinotekana kod djece još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Potreban je oprez pri rukovanju i primjeni lijeka.

Za uputstvo o razblaživanju lijeka prije primjene i posebne mjere opreza za odlaganje i rukovanje, vidjeti odjeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Hronična inflamatorna bolest crijeva i/ili opstrukcija crijeva (vidjeti odjeljak 4.4).
- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci nevedenih u odjeljku 6.1.
- Dojenje (vidjeti odjeljak 4.4 i 4.6).
- Bilirubin povećan više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti (vidjeti odjeljak 4.4).
- Teško oštećenje koštane srži.
- Performans status (prema skali Svjetske zdravstvene organizacije) > 2.
- Istovremena primjena sa preparatima koji sadrže kantaron (vidjeti odjeljak 4.5).
- Žive atenuirane vakcine (vidjeti dio 4.5).

Za dodatne kontraindikacije koje se odnose na cetuksimab, bevacizumab ili kapecitabin, pogledati informacije koje se odnose na ove lijekove.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Upotrebu lijeka irinotekan treba ograničiti na jedinice specijalizovane za primjenu citotoksičnih lijekova, a irinotekan treba primijenjivati samo pod nadzorom ljekara posebno obučenih za hemioterapiju maligniteta.

Imajući u vidu prirodu i učestalost neželjenih događaja, lijek Irinotecan Accord se u sljedećim slučajevima propisuje tek poslije procjene očekivanih koristi u odnosu na moguće terapijske rizike:

- kod pacijenata sa prisutnim faktorom rizika, posebno kod onih sa performans statusom koji je jednak 2 (skala Svjetske zdravstvene organizacije).
- u određenim, rijetkim slučajevima gde se smatra malo vjerovatnim da se pacijenti pridržavaju preporuka koje se odnose na zbrinjavanje neželjenih dejstava (u slučaju pojave odložene dijareje, terapija zaustavljanja dijareje treba da počne odmah i da traje dovoljno dugo, uključujući i veliku količinu tečnosti). Kod takvih pacijenata neophodan je strogi intrahospitalni nadzor.

Kada se irinotekan koristi u monoterapiji, obično se propisuje kao tronedeljni režim (davanje lijeka jednom u tri nedelje). Međutim, treba uzeti u obzir i primjenu lijeka svake nedelje (vidjeti odjeljak 5.1) kod pacijenata koji zahtevaju intenzivniji nadzor ili kod kojih postoji poseban rizik od teške neutropenije.

Odložena dijareja

Pacijente treba upoznati sa rizikom od pojave odložene dijareje do koje dolazi posle više od 24 h od primjene lijeka irinotekan i u bilo kom momentu prije sljedećeg ciklusa. U monoterapiji, prva tečna stolica se javljala sa medijanom od 5 dana poslije infuzije lijeka irinotekan. Pacijenti treba smjesta da obavijeste ljekara o pojavi ove dijareje i da odmah započnu sa odgovarajućom terapijom.

Pacijenti sa povećanim rizikom od pojave dijareje su oni koji su već bili podvrgnuti radioterapiji abdomena i male karlice, oni sa hiperleukocitozom na početku lečenja, zatim pacijenti sa performans statusom \geq 2, kao i osobe ženskog pola. Ako se ne liječi sa odgovarajućom terapijom, dijareja može biti opasna po život, posebno kod pacijenata koji istovremeno imaju i neutropeniju.

Čim se pojavi prva tečna stolica, pacijent treba da počne da pije velike količine tečnosti (napitka) sa elektrolitima i smesta započne sa odgovarajućom terapijom za zaustavljanje dijareje. Terapiju za zaustavljanje dijareje propisuje ljekar sa odjeljenja na kome je primijenjen irinotekan.

Poslije otpusta iz bolnice, pacijent treba da se snadbije propisanim lijekom, tako da može da započne liječenje dijareje čim se ona pojavi. Osim toga, pacijenti treba da obaveste da li se i kada dijareja pojavila, svog ljekara ili odjeljenje gde se irinotekan primijenjuje.

Prema aktuelnim preporukama, terapija dijareje sastoji se od visokih doza loperamida (4 mg u prvoj dozi, a zatim po 2 mg na dva sata). U neizmijenjenom obliku, ova terapija treba da traje 12 h nakon posljednje tečne stolice i ne treba da se podešava. Ni u kom slučaju, ove doze loperamida ne treba davati duže od 48 h bez prekida zbog rizika od pojave paralitičkog ileusa, niti terapija loperamidom treba da traje kraće od 12 h.

Terapiju za zaustavljanje dijareje treba dopuniti profilaktičkom primjenom antibiotika širokog spektra kod pacijenata koji istovremeno imaju tešku neutropeniju (broj neutrofila < 500 ćelija/mm³).

Osim antibiotske terapije, u liječenju dijareje preporučuje se i hospitalizacija u sljedećim slučajevima:

- dijareja udružena sa povišenom temperaturom (groznicom);
- teška dijareja (koja zahtjeva intravensku rehidraciju);
- dijareja koja traje duže od 48 h poslije započinjanja terapije visokim dozama loperamida.

Loperamid ne treba davati u profilaktičke svrhe, čak ni kod pacijenata koji su već imali odloženu dijareju tokom prethodnih ciklusa.

Kod pacijenata koji su imali tešku dijareju, preporučuje se smanjenje doze za naredne cikluse (vidjeti odjeljak 4.2).

Hematologija

U kliničkim studijama, učestalost neutropenije gradusa 3 i 4 prema NCI-CTC kriterijumima bila je značajno veća kod pacijenata koji su prethodno bili podvrgnuti radioterapiji male karlice/abdomena u odnosu na pacijente koji nisu bili na radioterapiji. Vjerovatnoća pojave neutropenije gradusa 3 i 4 tokom prvog ciklusa kod pacijenata sa ukupnim bilirubinom u serumu od 1,0 mg/dL ili više na početku liječenja takođe je značajno veća nego kod pacijenata sa vrijednostima bilirubina manjim od 1,0 mg/dL.

Svake nedelje treba kontrolisati cjelokupnu krvnu sliku tokom liječenja lijekom irinotekan. Pacijenti treba da budu upoznati sa rizikom od pojave neutropenije i značajem pojave povišene temperature (groznice). Febrilnu neutropeniju (temperatura > 38°C i broj neutrofila ≤ 1000 ćelija/mm³) treba odmah liječiti intrahospitalno antibioticima širokog spektra za intravensku primjenu.

Kod pacijenata koji su imali teške hematološke događaje, preporučuje se smanjenje doze za sljedeći ciklus davanja lijeka (vidjeti odjeljak 4.2).

Kod pacijenata sa teškom dijarejom, povećan je rizik od infekcija i hematotoksičnosti. Potrebna je kontrola cjelokupne krvne slike kod pacijenata sa teškom dijarejom.

Oštećenje funkcije jetre

Funkciju jetre treba testirati na početku liječenja i prije svakog ciklusa.

Cjelokupnu krvnu sliku treba kontrolisati jednom nedeljno kod pacijenata sa nivoima bilirubina koji su 1,5-3 puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti, zbog toga što je kod tih pacijenata smanjen klirens irinotekana i povećan rizik od hematotoksičnosti (vidjeti odjeljak 5.2). Irinotekan ne treba primijenjivati kod pacijenata sa vrijednostima bilirubina koje su > 3 puta povećane u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti (vidjeti odjeljak 4.3).

Mučnina i povraćanje

Preporučuje se profilaktička primjena antiemetika prije svakog ciklusa primjene lijeka irinotekan. Mučnina i povraćanje su često prijavljeni. Pacijente sa povraćanjem koje je udruženo sa odloženom dijarejom treba što prije hospitalizovati u cilju liječenja.

Akutni holinergički sindrom

Ukoliko dođe do pojave akutnog holinergičkog sindroma (definiše se kao rana pojava dijareje, uz brojne druge simptome kao što su znojenje, grčevi u truhu, suzenje, mioza i pojačana salivacija), potrebno je primijeniti atropin-sulfat (0,25 mg, subkutano) osim ako nije klinički kontraindikovano (vidjeti odjeljak 4.8).

Ovi simptomi se mogu uočiti tokom ili odmah nakon primjene infuzije lijekom irinotekan, a smatra se da su povezani sa antiholinesteraznom aktivnošću nepromenjenog lijeka i da se češće javljaju pri primjeni većih doza lijeka irinotekan.

Potrebna je i opreznost kod pacijenata sa astmom. Kod pacijenata koji su imali akutnu i tešku formu holinergičkog sindroma preporučuje se profilaktička primjena atropin-sulfata prije primjene narednih doza lijeka irinotekan.

Respiratorni poremećaji

Povremeno, tokom lečenja lijekom irinotekan može doći do pojave intersticijalne bolesti pluća koja se manifestuje plućnim infiltratima. Intersticijalna bolest pluća može biti smrtonosna. Faktori rizika koji su vjerovatno povezani sa razvojem intersticijalne bolesti pluća uključuju korištenje pneumotoksičnih lijekova, radioterapiju i primjenu faktora stimulacije kolonija. Potrebno je intenzivno praćenje respiratornih simptoma kod pacijenata sa faktorima rizika prije i tokom liječenja lijekom irinotekan.

Ekstravazacija

Iako irinotekan nije poznat vezikant, treba voditi računa da se izbegne ekstravazacija i treba pratiti mjesto primjene infuzije na pojavu znakova inflamacije. Ukoliko dođe da ekstravazacije, preporučuje se ispiranje mjesta primjene i primjena leda.

Stariji pacijenti

Usljed česćeg smanjenja bioloških funkcija, posebno funkcije jetre, odabir doze irinotekana mora se vršiti sa oprezom kod starijih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.2).

Hronična inflamatorna bolest crijeva i opstrukcija crijeva

Pacijenti se ne smiju liječiti irinotekanom do izliječenja opstrukcije crijeva (vidjeti odjeljak 4.3).

Funkcija bubrega

Zabilježeno je povećanje kreatinina u serumu ili uree u krvi. Zabilježeni su slučajevi akutne insuficijencije bubrega. Ovi događaji uglavnom se pripisuju komplikacijama vezanim za infekciju ili dehidraciju povezanu sa mučninom, povraćanjem ili dijarejom. Zabilježeni su i rijetki slučajevi disfunkcije bubrega uzrokovane sindromom lize tumora.

Radioterapija

Pacijenti koji su prethodno bili podvrgnuti i radioterapiji abdomena/karlice, izloženi su većem riziku od pojave mijelosupresije poslije primjene irinotekana. Ljekari treba da budu oprezni pri liječenju pacijenata koji su ranije bili podvrgnuti ekstenzivnoj radioterapiji (npr. >25 % koštane srži je zračeno tokom perioda od 6 nedelja prije početka terapije irinotekanom). Prilagođavanje doze može da bude potrebno kod ove populacije (vidjeti odjeljak 4.2).

Kardiološki poremećaji

Nakon terapije irinotekanom zabilježeni su događaji povezani sa ishemijom miokarda, predominantno kod

pacijenata koji imaju kardiološka oboljenja, druge poznate faktore rizika za kardiološka oboljenja ili su prethodno primali citotoksičnu terapiju (vidjeti odjeljak 4.8).

Shodno tome, pacijente sa poznatim faktorima rizika treba pažljivo pratiti i preduzeti sve mere kako bi se smanjili svi faktori rizika na koje se može uticati (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Vaskularni poremećaji

Primjena irinotekana rijetko može biti povezana sa tromboembolijskim događajima (plućna embolija, venska tromboza i arterijska tromboembolija) kod pacijenata kod kojih postoji više faktora rizika pored osnovne neoplazme.

Ostalo

Rijetki slučajevi bubrežne insuficijencije, hipotenzije ili zatajenja cirkulacije zabilježeni su kod pacijenata koji su imali epizode dehidracije povezane s proljevom i/ili povraćanjem, ili sepsom. Istovremena primjena irinotekana sa jakim inhibitorom (npr. ketokonazolom) ili induktorom (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, apalutamid) CYP3A4 može promijeniti metabolizam irinotekana i treba ga izbjegavati. (vidjeti dio 5).

Kontracepcija kod žena u reproduktivnoj dobi/muškaraca:

Zbog mogućnosti genotoksičnosti, savjetovati pacijentkinje s reproduktivnim potencijalom da koriste visoko učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon posljednje doze irinotekana.

Zbog mogućnosti genotoksičnosti, savjetujte muške pacijente sa ženskim partnericama sa reproduktivnim potencijalom da koriste efikasnu kontracepciju tokom liječenja i 3 mjeseca nakon posljednje doze irinotekana (vidjeti dio 4.6).

Dojenje

Zbog mogućnosti neželjenih reakcija kod dojenčadi, dojenje treba prekinuti za vrijeme trajanja terapije Irinotecan Accord (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Ovaj lijek sadrži sorbitol (vidjeti dio 2). Sorbitol je izvor fruktoze. Pacijentima sa nasljednom intolerancijom na fruktozu (HFI) se ovaj lijek ne smije davati osim ako je to strogo neophodno.

Bebama i maloj djeci (ispod 2 godine) možda još nije dijagnosticirana HFI. Lijekovi (koji sadrže fruktozu) koji se daju intravenozno mogu imati po život opasne efekte kod osoba sa HFI i ne bi se trebali primjenjivati u ovoj populaciji osim ako postoji ogromna klinička potreba i ne postoje alternative.

Detaljna anamneza u vezi sa simptomima HFI mora se uzeti od svakog pacijenta prije nego što mu se da ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po bočici, što znači da je u suštini 'bez natrijuma'.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovana istovremena primjena (vidjeti dio 4.3)

Kantarion: Smanjenje nivoa aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi. U maloj farmakokinetičkoj studiji (n=5), u kojoj je irinotekan 350 mg/m² davan istovremeno sa kantarijom (Hypericum perforatum) 900 mg, 42% smanjenje aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi uočene su koncentracije. Kao rezultat toga, kantarijom ne treba davati sa irinotekanom.

Žive atenuirane vakcine (npr. vakcina protiv žute groznice): Rizik od generalizovane reakcije na vakcine, moguće fatalne. Istovremena primjena je kontraindikovana tokom liječenja irinotekanom i 6 mjeseci nakon prekida hemoterapije. Mogu se primijeniti mrtve ili inaktivirane vakcine; međutim, odgovor na takve vakcine može biti smanjen.

Ne preporučuje se istovremena primjena (vidjeti dio 4.4)

Istodobna primjena irinotekana sa jakim inhibitorima ili induktorima citokroma P450 3A4 (CYP3A4) može promijeniti metabolizam irinotekana i treba je izbjegavati (vidjeti dio 4.4):

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

Rizik od smanjene izloženosti irinotekanu, SN-38 i SN-38 glukuronida i smanjenih farmakodinamičkih efekata. Nekoliko studija je pokazalo da istovremena primjena antikonvulzivnih lijekova koji induciraju CYP3A4 dovodi do smanjene izloženosti irinotekanu, SN-38 i SN-38 glukuronida i smanjenih farmakodinamičkih efekata. Efekti takvih antikonvulzivnih lijekova se ogledaju u smanjenju AUC SN-38 i SN-38G za 50% ili više. Pored indukcije enzima CYP3A4, pojačana glukuronidacija i pojačano izlučivanje žuči mogu igrati ulogu u smanjenju izloženosti irinotekanu i njegovim metabolitima. Dodatno s fenitoinom: Rizik od pogoršanja konvulzija uzrokovanih smanjenjem probavne apsorpcije fenitoina od strane citotoksičnih lijekova.

Jaki inhibitori CYP3A4: (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitori proteaze, klaritromicin, eritromicin, telitromicin):

Studija je pokazala da je istovremena primjena ketokonazola rezultirala smanjenjem AUC-a APC-a za 87% i povećanjem AUC-a SN-38 od 109% u poređenju sa samim irinotekanom.

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

Rizik od povećanja sistemske izloženosti SN-38, aktivnog metabolita irinotekana. Liječnici bi to trebali uzeti u obzir ako je kombinacija neizbježna.

Ostali inhibitori CYP3A4: (npr. krizotinib, idelalisib)

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

Oprez za upotrebu

Antagonisti vitamina K: Povećan rizik od krvarenja i tromboze kod tumorskih bolesti. Ako su indicirani antagonisti vitamina K, potrebna je povećana učestalost praćenja INR-a (International Normalized Ratio).

Treba uzeti u obzir istovremenu upotrebu

Imunodepresivi: (npr. ciklosporin, takrolimus): Prekomjerna imunosupresija sa rizikom od limfoproliferacije.

Neuromišićni blokatori: Ne može se isključiti interakcija između irinotekana i neuromuskularnih blokatora. Budući da Irinotecan Accord ima antiholinesterazno djelovanje, lijekovi s

antiholinesteraznim djelovanjem mogu produžiti neuromišićne blokirajuće efekte suksametonijuma i neuromišićne blokade nedepolarizirajućih lijekova proizvodi mogu biti antagonizirani.

Druge kombinacije

5-fluorouracil/folinska kiselina: istodobna primjena 5-fluorouracila/folinske kiseline u kombinovanom režimu ne mijenja farmakokinetiku irinotekana.

Bevacizumab: Rezultati posebnog ispitivanja interakcije između lijekova pokazali su da bevacizumab nema značajan učinak na farmakokinetiku irinotekana i njegovog aktivnog metabolita SN-38. Međutim, to ne isključuje povećanje toksičnosti zbog njihovih farmakoloških svojstava.

Cetuximab: Nema dokaza da cetuksimab utiče na sigurnosni profil irinotekana ili obrnuto.

Antineoplastični agensi (uključujući flucitozin kao predlijek za 5-fluorouracil)

Neželjeni efekti irinotekana, kao što je mijelosupresija, mogu se pogoršati drugim antineoplastičnim lijekovima koji imaju sličan profil nuspojava.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija

Zbog mogućnosti genotoksičnosti, savjetovati pacijentkinje sa reproduktivnim potencijalom da koriste visoko učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon posljednje doze irinotekana (vidjeti dio 4.4).

Zbog mogućnosti genotoksičnosti, savjetujte muške pacijente sa ženskim partnericama sa reproduktivnim potencijalom da koriste efikasnu kontracepciju tokom liječenja i 3 mjeseca nakon posljednje doze irinotekana (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o upotrebi irinotekana kod trudnica. Pokazalo se da je Irinotekan embriotoksičan i teratogen kod životinja (vidjeti dio 5.3). Stoga, na osnovu rezultata studija na životinjama i mehanizma djelovanja irinotekana, irinotekan se ne smije koristiti tokom trudnoće osim ako je to neophodno.

Žene u reproduktivnoj dobi ne bi trebale početi uzimati irinotekan dok se ne isključi trudnoća. Treba izbjegavati trudnoću ako bilo koji od partnera prima irinotekan.

Dojenje

Dostupni podaci su ograničeni, ali sugeriraju da se irinotekan i njegov metabolit izlučuju u majčino mlijeko. Shodno tome, zbog mogućnosti neželjenih reakcija kod dojenčadi, dojenje treba prekinuti za vrijeme trajanja terapije irinotekanom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Plodnost

Nema podataka kod ljudi o uticaju irinotekana na plodnost. Kod životinja su dokumentovani neželjeni efekti irinotekana na plodnost potomstva (videti odeljak 5.3). Prije nego počnete uzimati Irinotecan Accord razmotrite savjetovanje pacijenata o očuvanju gameta.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Irinotecan Accord, umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Pacijente treba upozoriti na mogućnost pojave vrtoglavice ili poremećaja vida koji se mogu pojaviti u roku od 24 sata nakon primjene Irinotecan Accord, i savjetuje se da ne vozite ili ne rukujete mašinama ako se jave ovi simptomi.

4.8. Neželjena dejstva

KLINIČKE STUDIJE

Podaci o neželjenim reakcijama su opsežno prikupljeni u studijama metastatskog kolorektalnog karcinoma; frekvencije su predstavljene u nastavku. Očekuje se da će nuspojave za druge indikacije biti slične onima za kolorektalni karcinom.

Najčešće (> 1/10), neželjene reakcije na irinotekan koje ograničavaju dozu su odložena dijareja (koja se javlja više od 24 sata nakon primjene) i poremećaji krvi, uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju.

Neutropenija predstavlja toksično dejstvo koje ograničava dozu. Neutropenija je bila reverzibilna i nije bila kumulativna; srednji broj dana do pojave najmanjeg broja neutrofila iznosio je 8 dana i kod monoterapije i kod kombinovane terapije.

Težak akutni holinergički sindrom prolaznog karaktera zabilježen je veoma često.

Glavni simptomi definisani su kao rana dijareja i različiti drugi simptomi kao što su bolovi u stomaku, znojenje, mioza i pojačana salivacija tokom ili u roku od 24 sata nakon infuzije lijeka Irinotecan Accord. Ovi simptomi nestaju nakon primjene atropina (vidjeti odjeljak 4.4).

MONOTERAPIJA

Sljedeće neželjene reakcije za koje se smatra da mogu da budu ili da su verovatno povezane sa primjenom irinotekana prijavljene su kod 765 pacijenata koji su dobijali preporučenu dozu od 350 mg/m² u vidu monoterapije. U okviru svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane od ozbiljnih ka manje ozbiljnim. Učestalosti su definisane kao: veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), rijetko (≥1/10 000 do <1/1000) i veoma rijetko (<1/10 000).

Neželjene reakcije zabilježene pri primjeni lijeka Irinotecan u vidu monoterapije (350 mg/m ² na svake 3 nedelje)		
MedDRA klasifikacija sistema organa	Kategorija učestalosti	Poželjan termin
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Neutropenija, Anemija
	Često	Trombocitopenija, Febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Holinergički sindrom
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja, povraćanje, mučnina, abdominalni bol
	Često	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Alopecija (reverzibilna)
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Veoma često	Zapaljenje sluznica, pireksija, astenija
Pretrage	Često	Povećan kreatinin u krvi, povećane transaminaze (ALT i AST), povišen bilirubin u krvi, povećana alkalna fosfataza u krvi

Opis odabranih neželjenih reakcija (monoterapija)

Teška dijareja je zabilježena kod 20 % pacijenata koji su se pridržavali preporuka za liječenje dijareje. Od ciklusa koji su mogli da se procijene, 14 % pacijenata imalo je tešku dijareju. Srednje vrijeme do pojave prve rijetke stolice bilo je 5 dana poslije infuzije irinotekanom.

Teška mučnina i povraćanje zabilježeno je kod približno 10% pacijenata liječenih antiemeticima.

Konstipacija je zabilježena kod manje od 10 % pacijenata.

Neutropenija je zabilježena kod 78,7 % pacijenata i bila je teška (broj neutrofila < 500 ćelija/mm³) kod 22,6 % pacijenata. Od ciklusa koji su mogli da se procijene, 18 % pacijenata je imalo broj neutrofila niži od 1000 ćelija/mm³, uključujući 7,6 % pacijenata sa brojem neutrofila <500 ćelija/mm³.

Potpuni oporavak se obično postizao do 22. dana.

Febrilna neutropenija prijavljena je kod 6,2 % pacijenata u 1,7 % ciklusa.

Infekcije su se javile kod oko 10,3 % pacijenata (2,5 % ciklusa) i bile su udružene sa teškom neutropenijom kod oko 5,3 % pacijenata (1,1 % ciklusa) i dovele su do smrtnog ishoda u 2 slučaja.

Anemija je prijavljena kod oko 58,7 % pacijenata (8 % pacijenata sa vrijednostima hemoglobina < 8 g/dl i 0,9 % sa vrijednostima hemoglobina < 6,5 g/dl).

Trombocitopenija (< 100.000 ćelija /mm³) je zabilježena kod 7,4 % pacijenata i u 1,8 % ciklusa sa 0,9 % pacijenata sa brojem trombocita ≤ 50.000 ćelija/mm³ i 0,2 % ciklusa.

Kod skoro svih pacijenata zabilježen je oporavak do 22. dana.

Akutni holinergički sindrom Težak prolazni akutni holinergički sindrom zabilježen je kod 9 % pacijenata liječenih monoterapijom.

Astenija se javila kod manje od 10 % pacijenata liječenih monoterapijom. Uzročna povezanost sa primjenom irinotekana nije jasno utvrđena.

Pireksija bez infekcije i bez istovremene teške neutropenije javila se kod 12 % pacijenata liječenih monoterapijom.

Laboratorijski testovi

U odsustvu progresivnih metastaza u jetri, opisan je blag ili umjereni prolazni porast transaminaza (kod 9,2% pacijenata), alkalne fosfataze (8,1%) ili bilirubina (1,8%).

Blag ili umjereni prolazni porast nivoa kreatinina u serumu, opisan je kod 7,3% pacijenata.

KOMBINOVANA TERAPIJA

Neželjene reakcije navedene u ovom odjeljku odnose se na irinotekan.

Nema dokaza da cetuksimab utiče na bezbjednosni profil irinotekana ili obrnuto. U kombinaciji sa cetuksimabom dodatno zabilježene neželjene reakcije bile su one koje su očekivane za cetuksimab (kao što je akneiformni dermatitis 88 %). Za informacije o neželjenim reakcijama na irinotekan u kombinaciji sa cetuksimabom pogledati Sažetak karakteristika lijeka za te lijekove.

Neželjene reakcije na lijek zabilježene kod pacijenata liječenih kapecitabinom u kombinaciji sa irinotekanom, osim onih koje su zabilježene kod monoterapije kapecitabinom ili one koje su zabilježene sa većom učestalošću u odnosu na monoterapiju kapecitabinom uključuju: *veoma česte neželjene reakcije na lijek svih gradusa*: tromboza/embolija; *česte neželjene reakcije svih gradusa*: reakcija preosjetljivosti, ishemija miokarda/infarkt; *česte neželjene reakcije 3. i 4. gradusa*: febrilna neutropenija. Za kompletne informacije o neželjenim reakcijama na kapecitabin pogledati Sažetak karakteristika lijeka za kapecitabin.

Neželjene reakcije gradusa 3 i gradusa 4 prijavljene kod pacijenata liječenih kapecitabinom u kombinaciji sa irinotekanom i bevacizumabom pored neželjenih reakcija zabilježenih u monoterapiji kapecitabinom ili u grupama sa većom učestalošću u odnosu na monoterapiju kapecitabinom: *česte neželjene reakcije* gradusa 3 i 4: neutropenija, tromboza/embolija, hipertenzija i ishemija/infarkt miokarda. Za kompletne informacije o neželjenim reakcijama na kapecitabin i bevacizumab pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za kapecitabin, odnosno bevacizumab.

Razvoj hipertenzije gradusa 3 predstavlja najznačajniji rizik za dodavanje bevacizumaba bouls terapiji irinotekan/5-FU/FA. Pored toga, kod pacijenata na ovom režimu hemioterapije zabilježen je manji porast neželjenih događaja gradusa 3/ 4 kao što su dijareja i leukopenija u odnosu na pacijente na bouls terapiji irinotekan/5-FU/FA. Za više podataka o neželjenim reakcijama na irinotekan u kombinaciji sa bevacizumabom treba pogledati odgovarajući sažetak karakteristika lijeka bevacizumaba.

Lijek Irinotekan u kombinaciji sa 5-FU i FA ispitivan je kod metastatskog kolorektalnog karcinoma.

Bezbednosni podaci o neželjenim reakcijama iz kliničkih studija pokazuju veoma često zabilježene neželjene događaje gradusa 3 ili 4 prema NCI kriterijumima koji su moguće ili verovatno povezani sa primjenom lijeka u okviru poremećaja krvi i limfnog sistema, gastrointestinalnih poremećaja i poremećaja kože i potkožnog tkiva, prema MedDRA klasifikaciji sistema organa.

Sljedeće neželjene reakcije za koje se smatra da su moguće ili vjerovatno povezane sa primjenom irinotekana prijavilo je 145 pacijenata koji su liječeni irinotekanom u kombinaciji sa 5FU/FA na svake dvije nedelje u preporučenoj dozi od 180 mg/m².

Neželjene reakcije zabilježene pri primjeni irinotekana u kombinovanoj terapiji (180 mg/m ² na svake 2 nedelje)		
MedDRA klasifikacija organskih sistema	Kategorija učestalosti	Poželjan termin
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Trombocitopenija, neutropenija, anemija
	Često	Febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Holinergički sindrom
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja, povraćanje, mučnina
	Često	Bol u abdomenu, konstipacija
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma često	Povećane transaminaze (AST i ALT), povećani bilirubin, povišena alkalna fosfataza u krvi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Alopecija (reverzibilna)
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Veoma često	Upala sluzokože, astenija
	Često	Pireksija
Pretrage	Veoma često	Povećane transaminaze (ALT i AST), povišen bilirubin u krvi, povećana alkalna fosfataza u krvi

Opis odabranih neželjenih reakcija (kombinovana terapija)

Teška dijareja zabilježena je kod 13,1% pacijenata koji su se pridržavali preporuka za zbrinjavanje dijareje. Od ciklusa koji su mogli da se procijene, 3,9% imalo je tešku dijareju.

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

Konstipacija povezana sa lijekom Irinotekana i/ili loperamidom zabeležena je kod 3,4 % pacijenata.

Neutropenija je zabilježena kod 82,5 % pacijenata a bila je teška (broj neutrofila < 500 ćelija/mm³) kod 9,8% pacijenata. Od procijenjenih ciklusa, 67,3 % pacijenata je imalo broj neutrofila niži od 1000 ćelija/mm³, uključujući 2,7 % pacijenata sa brojem neutrofila <500 ćelija/mm³. Potpuni oporavak obično se postizao za 7-8 dana.

Febrilna neutropenija prijavljena je kod 3,4 % pacijenata i 0,9 % ciklusa.

Infekcije su se javile kod oko 2 % pacijenata (0,5 % ciklusa) i bile su udružene sa teškom neutropenijom kod oko 2,1 % pacijenata (0,5 % ciklusa) i dovele su do 1 smrtnog ishoda.

Anemija je prijavljena kod 97,2 % pacijenata (2,1 % pacijenata sa vrijednostima hemoglobina < 8 g/dl).

Trombocitopenija (< 100000 ćelija/mm³) je zabilježena kod 32,6 % pacijenata i 21,8 % ciklusa. Nije zabilježena teška trombocitopenija (< 50000 ćelija/mm³).

Akutni holinergički sindrom Težak prolazni akutni holinergički sindrom zabilježen je kod 1,4 % pacijenata liječenih kombinovanom terapijom.

Astenija je bila teška kod 6,2 % pacijenata liječenih kombinovanom terapijom. Uzročna povezanost sa lijekom Irinotekana nije jasno utvrđena.

Pireksija bez infekcije i bez istovremene teške neutropenije javila se kod 6,2 % pacijenata liječenih kombinovanom terapijom.

Laboratorijski testovi Prolazno povišeni nivoi (gradusa 1 i 2) ALT, ALT, alkalne fosfataze ili bilirubina zabilježeni su kod 15 %, odnosno 11 %, odnosno 11 %, odnosno 10 % pacijenata bez progresivne metastaze jetre. Prolazni gradus 3 je zabeležen kod 0 %, odnosno 0 %, odnosno 0 %, odnosno 1 % pacijenata. Gradus 4 nije zabilježen.

Povećanje nivoa amilaze i/ili lipaze je veoma rijetko prijavljivano.

Prijavljeni su rijetki slučajevi hipokalemije i hiponatrijemije, uglavnom, povezani sa dijarejom i povraćanjem.

Druge neželjene reakcije prijavljene u kliničkim istraživanjima u terapiji sa Irinotekanom

Sljedeće neželjene reakcije su prijavljene u kliničkim studijama s irinotekanom: bol, sepsa, anorektalni poremećaj, GI candida infekcija, hipomagnezijemija, osip, kožni znakovi, poremećaj hoda, konfuzija, glavobolja, sinkopa, crvenilo, bradikardija, infekcija urinarnog trakta, bol u grudima, povećana gama-glutamiltransferaza, ekstrasvazacija i sindrom lize tumora, kardiovaskularni poremećaji (angina pectoris, srčani zastoj, infarkt miokarda, ishemija miokarda, periferni vaskularni poremećaj, vaskularni poremećaj) i tromboembolijski događaji (arterijska retromboza, cereretromboza u nezgoda, duboka venska tromboza, periferna embolija, plućna embolija, tromboflebitis, tromboza i iznenadna smrt) (vidjeti dio 4.4).

POST-MARKETINŠKO PRAĆENJE

Učestalost praćenja nakon stavljanja lijeka u promet nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA sistem organska klasa	Poželjni termin
------------------------------	-----------------

Infekcije i infestacije	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembranozni kolitis od kojih je jedan bakteriološki dokumentovan (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsa • Gljivične infekcije* • Virusne infekcije†
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenija sa antitrombocitnim antitijelima
Poremećaji imunog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Preosjetljivost • Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	<ul style="list-style-type: none"> • Dehidracija (zbog proljeva i povraćanja) • Hipovolemija
Poremećaji nervnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Poremećaj govora je uglavnom prolazne prirode, u nekim slučajevima, događaj je pripisan holinergičkom sindromu koji je uočen tokom ili ubrzo nakon infuzije irinotekana • Parestezija • Nehotične kontrakcije mišića
Srčani poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertenzija (tokom ili nakon infuzije) • Kardio cirkulatorna insuficijencija‡
Vaskularni poremećaj	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotenzija‡
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Intersticijska bolest pluća koja se manifestuje kao plućna infiltracija nije uobičajena tokom terapije irinotekanom; Prijavljeni su rani efekti kao što je dispneja (vidjeti dio 4.4). • Dispneja (vidjeti dio 4.4) • Štucanje
Gastrointestinalni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinalna opstrukcija • Ileus: takode su prijavljeni slučajevi ileusa bez prethodnog kolitisa • Megacolon • Gastrointestinalno krvarenje • Kolitis; u nekim slučajevima, kolitis je bio komplikovan ulceracijom, krvarenjem, ileusom ili infekcijom. • Tiflitis • Ishemijski kolitis • Ulcerozni kolitis • Simptomatski ili asimptomatski enzimi pankreasa povećani • Intestinalna perforacija
Hepatobilijarni poremećaj	<ul style="list-style-type: none"> • Steatohepatitis • Steatoza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • Kožna reakcija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • Grčevi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Oštećenje bubrega i akutna bubrežna insuficijencija općenito kod pacijenata koji se inficiraju i/ili smanjen volumen zbog teških gastrointestinalnih toksičnosti‡ • Bubrežna insuficijencija‡
Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcija na mjestu infuzije

Pretrage	<ul style="list-style-type: none"> • Amilaza je povećana • Povećana lipaza • Hipokalijemija • Hiponatremija uglavnom povezana sa dijarejom i povraćanjem • Povišene transaminaze (tj. AST i ALT) u odsustvu progresivnih metastaza u jetri su vrlo rijetko prijavljene.
*npr. Pneumocystis jirovecii pneumonija, bronhopulmonalna aspergiloza, sistemska kandida.	
†npr. Herpes zoster, gripa, reaktivacija hepatitisa B, citomegalovirusni kolitis.	
‡Retki slučajevi bubrežne insuficijencije, hipotenzije ili zatajenja kardio cirkulacije uočeni su kod pacijenata koji su imali epizode dehidracije povezane sa dijarejom i/ili povraćanjem, ili sepsom.	

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

▮ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

▮ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja pri dozama koje su bile oko dva puta veće od preporučenih terapijskih doza, što može biti fatalno. Najznačajnije neželjene reakcije koje u prijavljene bile su neutropenija i teška dijareja.

Nema poznatih antidota za irinotekan. Treba sprovoditi maksimalne potpore mjere kako bi se spriječila dehidracija usljed dijareje, a takođe liječiti i eventualne komplikacije infekcije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Citostatski inhibitor topoizomeraze I.

ATC šifra: L01CE02

Ekperimentalni podaci:

Irinotekan je polusintetski derivat kamptotecina. To je antineoplastični lijek koje djeluje kao specifični inhibitor DNK topoizomeraze I. U većini tkiva, metaboliše ga karboksilesteraza do SN-38. Pokazano je da je SN-38 aktivniji od irinotekana u prečišćenoj topoizomerazi I i više citotoksičan od irinotekana za nekoliko tipova tumorskih ćelija kod miševa i ljudi. Inhibicija DNK topoizomeraze I irinotekanom ili sa SN-38 izaziva lezije jednog lanca DNK, što blokira DNK replikacionu viljušku i odgovorno je za citotoksičnost. Pokazano je da je citotoksično dejstvo vremenski zavisno i da je specifično za S fazu.

In vitro, P-glikoproteinski MDR transprier ne prepoznaje u značajnoj mjeri irinotekan i SN-38, pa oni djeluju citotoksično na ćelijske linije koje su rezistentne na doksorubicin i vinblastin.

Osim toga, u ispitivanjima *in vivo* irinotekan pokazuje širok spektar antitumorske aktivnosti na tumorskim modelima miševa (P03 adenokarcinom kanalića pankreasa, MA16/C adenokarcinom dojke, C38 i C51 adenokarcinomi kolona) i na humanim ksenograftovima (Co-4 adenokarcinom kolona, Mx-1 adenokarcinom dojke, ST-15 i SC-16 adenokarcinomi želuca). Irinotekan je također djelotvoran protiv tumora koji ekspimiraju P-glikoproteinski MDR transporter (P388 leukemije rezistentne na vinkristin i doksorubicin).

Osim antitumorske aktivnosti irinotekana, najvažnije farmakološko dejstvo irinotekana je inhibicija acetilholinesteraze.

Klinički podaci

Kombinovana terapija kao terapija prve linije za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma

Kombinacija sa folinskom kiselinom i 5-fluorouracilom

Studija III faze sprovedena je na 385 prethodno neliječenih pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su dobijali terapiju svake dvije nedelje (vidjeti odjeljak 4.2) ili svake nedelje. U prvom slučaju (dvonedeljni režim), prvog dana ciklusa, poslije primjene irinotekan-hidrohlrid, trihidrata u dozi od 180 mg/m², jednom u dvije nedelje, pacijenti su dobijali folinsku kiselinu (200 mg/m², i.v. infuzija, tokom 2 h), a zatim 5-fluorouracil (400 mg /m², i.v. bolus, a zatim 600 mg/m² u i.v. infuziji tokom 22 h). Drugog dana ciklusa, folinska kiselina i 5-fluorouracil primijenjeni su u istoj dozi i doznom režimu kao i prvog dana. U nedeljnom režimu, poslije primjene irinotekan-hidrohlrid, trihidrata u dozi od 80 mg/m², pacijenti su dobijali folinsku kiselinu (500 mg/m², i.v. infuzija, tokom 2 h), a zatim 5-fluorouracil (2300 mg/m² u i.v. infuziji u trajanju od 24 h), tokom 6 nedelja.

U studiji sa kombinovanom terapijom, sa dva opisana dozna režima, efikasnost irinotekana ispitana je na 198 liječenih pacijenata:

	Kombinovani režim (n = 198)		Nedeljni režim (n = 50)		Dvonedeljni režim (n = 148)	
	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA
Stopa terapijskog odgovora (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p vrijednost	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Medijana do pojave progresije bolesti (mjeseci)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p vrijednost	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Medijana trajanja terapijskog odgovora (mjeseci)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p vrijednost	NS		p = 0,043		NS	
Medijana trajanja terapijskog odgovora i stabilizacije (mjeseci)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p vrijednost	p < 0,001		NS		p = 0,003	

Medijana nastupa terapijskog neuspjeha (mjeseci)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p vrijednost	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Medijana 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;

FA- folinska kiselina;

NS- nije značajno

*-prema per protocol populacionoj analizi

U nedeljnom režimu, učestalost teške dijareje bila je 44,4% kod pacijenata koji su dobijali irinotekan u kombinaciji sa 5FU/FA i 25,6% kod pacijenata koji su dobijali samo 5FU/FA. Učestalost teških neutropenija (broj neutrofila < 500 ćelija/mm³) bila je 5,8% kod pacijenata koji su dobijali irinotekan u kombinaciji sa 5FU/FA i 2,4% kod pacijenata koji su dobijali samo 5FU/FA.

Osim toga, medijana vremena do konačnog pogoršanja funkcionalnog statusa bila je značajno duža u grupi koja je primala kombinaciju lijekova sa irinotekanom nego u grupi koja je liječena samo 5FU/FA (p = 0,046).

Kvalitet života procenjen je u ovoj studiji III faze na osnovu upitnika EORTC QLQ-C30. Vrijeme do konačnog pogoršanja bolesti konstantno je bilo duže u grupi koja je dobijala irinotekan. Procjena stanja prema *Global Health Status/Quality of Life* bila je nešto bolja u grupi koja je dobijala kombinovanu terapiju sa irinotekanom, mada statistička značajnost nije postignuta. Ovo pokazuje da se efikasnost kombinacije sa irinotekanom postiže bez uticaja na kvalitet života.

U kombinovanoj terapiji sa bevacizumabom:

U randomizovanoj, dvostruko slijepoj, aktivno-kontrolisanoj kliničkoj studiji III faze ispitivana je primjena bevacizumaba u kombinaciji sa irinotekanom 5FU/FA kao prva linija terapije metastatskog karcinoma kolona ili rektuma (studija AVF2107g). Dodavanje bevacizumaba kombinaciji irinotekan/5FU/FA rezultiralo je statistički značajnim produženjem ukupnog preživljavanja. Kliničko poboljšanje, mjereno ukupnim preživljavanjem, uočeno je u svim prethodno specificiranim podgrupama pacijenata podijeljenim prema starosti, polu, funkcionalnom statusu, lokalizaciji primarnog tumora, broju zahvaćenih organa i trajanju metastatskog stadijuma bolesti. Potrebno je takode vidjeti sažetak karakteristika lijeka za bevacizumab. Rezultati efikasnosti iz studije AVF2107g ukratko su prikazani u sljedećoj tabeli.

	Studija AVF2107g	
	Grupa 1 Irinotecan /5FU/FA + Placebo	Grupa 2 Irinotecan/5FU/FA+ bevacizumab ^a
Broj pacijenata	411	402
Ukupno preživljavanje		
Srednje vrijeme (mjeseci)	15.6	20.3
95% interval pouzdanosti	14.29 -16.99	18.46 -24.18
Odnos hazarda ^b		0.660
p-vrijednost		0.00004
Preživljavanje bez progresije		
Srednje vrijeme (mjeseci)	6.2	10.6
Odnos hazarda		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		
Trajanje odgovora		
Srednje vrijeme (mjeseci)	7.1	10.4
25-75 percentila (mjeseci)	4.7 -11.8	6.7 -15.0

^a 5 mg/kg svake 2 nedelje.

^b U odnosu na kontrolnu grupu.

U kombinovanoj terapiji sa cetuksimabom

EMR 62 202-013: U ovoj randomizovanoj studiji kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji nisu prethodno primali terapiju za metastatsku bolest uporedivna je kombinacija cetuksimaba i irinotekana plus infuzija 5-fluorouracila /folinske kiseline (5FU/FA) (599 pacijenata) sa primjenom samo hemioterapije (599 pacijenata). Udio pacijenata sa *KRAS wild* tipom tumora i onih kod kojih se mogao procijeniti *KRAS* status je bio 64%.

Podaci o efikasnosti iz ove studije su prikazani u sljedećoj tabeli:

Parametri/statistika	Ukupna populacija		KRAS nemutirana populacija	
	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				
Odnos hazarda (95% CI)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
p-vrijednost	0.0479		0.0167	

CI - interval pouzdanost i, FOLFIRI - irinotekan plus infuzija 5FU/FA, ORR - stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*) (pacijenti sa potpunim ili djelimičnim terapijskim odgovorom) , PFS -preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression- free survival*)

U kombinovanoj terapiji sa kapecitabinom

Podaci iz randomizovane, kontrolisane studije faze III (CAIRO) podržavaju upotrebu kapecitabina u početnoj dozi od 1000 mg/m² tokom 2 nedelje, svake 3 nedelje, u kombinaciji sa irinotekanom u prvoj liniji terapije pacijenata sa metastatskim kolonorektalnim karcinomom. Osamsto dvadeset (820) pacijenata je randomizovano tako da prima sekvencijalnu terapiju (n=410) ili kombinovanu terapiju (n=410). Sekvencijalna terapija sastojala se od prve linije terapije sa kapecitabinom (1250 mg/m² dva puta dnevno tokom 14 dana) , druge linije terapije sa irinotekanom (350 mg/m² prvog dana) i treće linije terapije sa kombinacijom kapecitabina (1000 mg/m² dva puta dnevno tokom 14 dana) i oksaliplatina (130 mg /m² prvog dana). Kombinovana terapija sastojala se od prve linije terapije sa kapecitabinom (1000 mg /m² dva puta dnevno tokom 14 dana) u kombinaciji sa irinotekanom (250 mg/m² prvog dana) (XELIRI) i druge linije terapije sa kapecitabinom (1000 mg/m² dva puta dnevno tokom 14 dana) u kombinaciji sa oksaliplatinom (130 mg/m² prvog dana). Svi terapijski ciklusi primijenjivani su u intervalima od 3 nedelje. U prvoj liniji terapije, medijana preživljavanja bez progresije bolesti u *intent-to- treat* populaciji pacijenata iznosila je 5,8 mjeseci (95% CI; 5,1 - 6,2 mjeseci) za samostalno primijenjen kapecitabin i 7,8 mjeseci (95% CI; 7,0 - 8,3 meseci) za XELIRI (p=0,0002).

Podaci iz periodične analize multicentrične, randomizovane, kontrolisane studije faze II (AIO KRK 0604) podržavaju upotrebu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m² tokom dvije nedelje, svake 3 nedelje, u kombinaciji sa irinotekanom i bevacizumabom kao prvu liniju terapije pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Sto petnaest (115) pacijenata je bilo randomizovano tako da prima terapiju sa kapecitabinom u kombinaciji sa irinotekanom (XELIRI) i bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m² dva puta dnevno tokom dve nedelje, praćeno periodom pauze od 7 dana), irinotekan (200 mg/m² kao 30- minutna infuzija 1. dana svake tri nedelje) i bevacizumab (7,5 mg/kg kao 30 do 90-minutna infuzija 1. dana svake tri nedelje); ukupno 118 pacijenata je bilo randomizovano tako da prima terapiju sa kapecitabinom u kombinaciji sa oksaliplatinom i bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m² dva puta dnevno tokom dvije nedelje, praćeno periodom pauze od 7 dana), oksaliplatin (130 mg/m² kao dvočasovna infuzija 1. dana svake tri nedelje) i bevacizumab (7,5 mg/kg kao 30 do 90-minutna infuzija 1. dana svake tri nedelje). Preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci u *intent-to-treat* populaciji pacijenata iznosilo je 80% (XELIRI plus bevacizumab), vs. 74% (XELOX plus bevacizumab). Ukupna stopa odgovora (potpuni odgovor plus parcijalni odgovor) iznosila je 45% (XELOX plus bevacizumab) vs. 47% (XELIRI plus bevacizumab).

U monoterapiji kao terapija druge linije za metastatski kolorektalni karcinom

Kliničke studije faze II/III vršene su na više od 980 pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom sa doznim režimom na svake tri nedelje, kod kojih prethodna terapija 5-fluorouracilom nije bila uspješna. Efikasnost irinotekana procijenjivana je kod 765 pacijenata sa dokumentovanom progresijom bolesti pri terapiji 5-fluorouracilom u momentu ulaska u studiju.

	Faza III					
	Irinotekan u odnosu na potporna njegu			Irinotekan u odnosu na 5FU		
	Irinotekan n=183	Potporna njega n=90	p vrijednosti	Irinotekan n=127	5FU n=129	p- vrijednosti
Preživljavanje bez progresije poslije 6 mjeseci (%)	NP	NP		33.5 *	26.7	p=0.03
Preživljavanje poslije 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

NP- Nije primijenjivo,

* Statistički značajna razlika

U studijama faze II, sprovedene na 455 pacijenata sa doznim režimom na svake 3 nedelje, preživljavanje bez progresije bolesti poslije 6 mjeseci bilo je 30%, a medijana preživljavanja je bila 9 mjeseci. Medijana vremena do progresije bolesti bila je 18 nedelja.

Dodatno, nekomparativna studija faze II sprovedena je na 304 pacijenta sa nedeljnim režimom doziranja u dozi od 125 mg/m² primijenjeno kao 90-minutna intravenska infuzija tokom 4 uzastopne nedelje nakon kojih slijedi 2 nedelje pauze. U ovim studijama medijana vremena do progresije bolesti je bila 17 nedelja i medijana preživljavanja je bila 10 mjeseci. Sličan bezbjednosni profil je zapažen kod 193 pacijenta sa režimom doziranja na nedelju dana sa početnom dozom od 125 mg/m², u poređenju sa doznim režimom na svake 3 nedelje. Medijana vremena do pojave prve tečne stolice bila je 11 dana.

U kombinaciji sa cetuksimabom poslije neuspjeha citotoksične terapije koja je uključivala irinotekan

Efikasnost kombinacije cetuksimaba i irinotekana ispitana je u dvije kliničke studije. Kombinovanu terapiju dobilo je ukupno 356 pacijenta sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji ekspirira

receptore za EGRF i kod kojih je prethodna primjena citotoksičnog protokola sa irinotekanom bila neuspješna. Riječ je o pacijentima čiji Kamofsky skor nije manji od 60, a većinom je 80.

EMR 62 202-007: U ovoj randomizovanoj studiji upoređena je kombinacija cetuksimaba i irinotekana (218 pacijenata) sa monoterapijom cetuksimabom (111 pacijenata).

IMCL CP02-9923: U ovoj otvorenoj studiji sa jednom terapijskom grupom ispitana je kombinovana terapija na 138 pacijenata.

Podaci o efikasnosti iz ovih studija prikazani su u sljedećoj tabeli:

Studija	N	ORR		DCR		PFS (mjeseci)		OS (mjeseci)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	medijana	95% CI	medijana	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
IMCLCP02-9923	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 - interval pouzdanosti; DCR - stopa kontrole bolesti (engl. *disease control rate*) (pacijenti sa potpunim

terapijskim odgovorom, djelimičnim odgovorom ili stabilnom formom bolesti u trajanju od bar 6 nedelja); ORR - stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*) (pacijenti sa potpunim ili djelimičnim terapijskim odgovorom); OS - ukupno vrijeme preživljavanja (engl. *overall survival time*); PFS - preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*)

Kombinacija cetuksimaba i irinotekana bila je efikasnija od cetuksimaba u monoterapiji, u odnosu na stopu objektivnog odgovora (ORR), stopu kontrole bolesti (DCR) i period preživljavanja bez progresije bolesti (PFS). U randomizovanoj studiji, nije bilo uticaja na ukupno preživljavanje (odnos rizika 0,91; p = 0,48).

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija

Na kraju infuzije, pri preporučenoj dozi od 350 mg/m², srednje vršne koncentracije irinotekana i SN-38 u plazmi bile su 7,7 µg/ml odnosno 56 ng/ml, a srednja površina ispod krive (AUC) vrijednosti su bile 34 µg.h/ml i 451 ng.h/ml, respektivno. Velika interindividualna varijabilnost u farmakokinetičkim parametrima generalno je uočena za SN-38.

Distribucija

Studija faze I na 60 pacijenata sa režimom doziranja od 30-minutne intravenske infuzije od 100 do 750 mg/m² svake tri sedmice, volumen distribucije u stanju ravnoteže (V_{ss}): 157 L/m².

In vitro, vezivanje za proteine plazme za irinotekan i SN-38 bilo je približno 65% odnosno 95%.

Biotransformacija

Studije ravnoteže mase i metabolizma sa 14 C-obilježenim lijekom pokazale su da se više od 50% intravenozno primijenjene doze irinotekana izlučuje kao nepromijenjen lijek, pri čemu 33% u fecesu uglavnom putem žuči i 22% u urinu.

Dva metabolička puta čine svaki od najmanje 12% doze:

- Hidroliza karboksilesterazom u aktivni metabolit SN-38, SN-38 uglavnom se eliminira glukuronidacijom, a dalje putem žuči i bubrega (manje od 0,5% doze irinotekana) SN-38 glukuronit se kasnije vjerovatno hidrolizira u crijevima.
- Oksidacije zavisne od enzima citokroma P450 3A koje rezultiraju otvaranjem vanjskog piperidinskog prstena sa stvaranjem APC (derivat aminopentanske kiseline) i NPC (derivat primarnog amina) (vidjeti dio 4.5).
- Nepromijenjeni irinotekan je glavni entitet u plazmi, a slijede ga APC, SN-38 glukuronid i SN-38. Samo SN-38 ima značajnu citotoksičnu aktivnost.

Eliminacija

U studiji faze I na 60 pacijenata sa režimom doziranja 30-minutne intravenske infuzije od 100 do 750 mg/m² svake tri sedmice, irinotekan je pokazao dvofazni ili trifazni profil eliminacije. Prosječni klirens plazme bio je 15 L/h/m². Prosječni poluživot u plazmi prve faze trofaznog modela bio je 12 minuta, druge faze 2,5 sata, a poluživot terminalne faze bio je 14,2 sata. SN-38 je pokazao dvofazni profil eliminacije sa srednjim terminalnim poluvijekom eliminacije od 13,8 sati.

Klirens irinotekana je smanjen za oko 40% kod pacijenata sa bilirubinemijom između 1,5 i 3 puta GGN. Kod ovih pacijenata doza irinotekana od 200 mg/m² dovodi do izloženosti lijeku u plazmi koja je uporediva s onom uočenom pri 350 mg/m² kod pacijenata s karcinomom s normalnim parametrima jetre.

Linearnost/nelinearnost

Populaciona farmakokinetička analiza irinotekana izvršena je kod 148 pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom, liječenih različitim rasporedima i različitim dozama u ispitivanjima faze II. Farmakokinetički parametri procijenjeni modelom s tri odjeljka bili su slični onima uočnim u studijama faze I. Sve studije su pokazale da se izloženost irinotekanu (CPT-11) i SN-38 povećava proporcionalno sa primjenom dozom CPT-11; njihova farmakokinetika je nezavisna od broja prethodnih ciklusa i rasporeda primjene.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Intenzitet glavnih toksičnosti koje se susreću sa Irinotekan hidroklorid 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju (npr. leukoneutropenija i dijareja) povezan je s izloženošću (AUC) osnovnom lijeku i metabolitu SN-38. Uočene su značajne korelacije između hematološke toksičnosti (smanjenje broja bijelih krvnih zrnaca i neutrofila na najnižem nivou) ili intenziteta dijareje i vrijednosti AUC irinotekana i metabolita SN-38 u monoterapiji.

Pacijenti sa smanjenom aktivnošću UGT1A1

Uridin difosfat-glukuronozil transferaza 1A1 (UGT1A1) je uključena u metaboličku deaktivaciju SN-38, aktivnog metabolita irinotekana u neaktivni SN-38 glukuronid (SN-38G). Gen UGT1A1 je visoko polimorfan, što rezultira promjenjivim metaboličkim kapacitetima među pojedincima. Najdobro okarakterisane genetske varijante UGT1A1 su UGT1A1*28 i UGT1A1*6. Ove varijante i drugi urođeni nedostaci u ekspresiji UGT1A1 (kao što su Gilbertov sindrom i Crigler-Najjar) povezani su sa smanjenom aktivnošću ovog enzima.

Pacijenti koji su slabi metabolizatori UGT1A1 (npr. homozigoti za UGT1A1*28 ili *6 varijante) imaju povećan rizik od teških nuspojava kao što su neutropenija i dijareja nakon primjene irinotekana, kao posljedica akumulacije SN-38. Prema podacima iz nekoliko metaanaliza, rizik je veći kod pacijenata koji primaju doze irinotekana > 180 mg/m² (vidjeti dio 4.4).

Kako bi se identificirali pacijenti s povećanim rizikom od teške neutropenije i dijareje, može se koristiti genotipizacija UGT1A1. Homozigot UGT1A1*28 javlja se sa učestalošću od 8-20% u evropskoj, afričkoj, bliskoistočnoj i latino populaciji. *6 varijanta je skoro odsutna u ovim populacijama. U istočnoazijskoj populaciji učestalost *28/*28 je oko 1-4%, 3-8% za *6/*28 i 2-6% za *6/*6. U populaciji Centralne i Južne Azije učestalost *28/*28 je oko 17%, 4% za *6/*28 i 0,2% za *6/*6.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti lijeka

Irinotekan i SN-38 su dokazani mutageni u *in vitro* testu hromozomskih aberacija na CHO ćelijama, kao i u *in vivo* mikronukleusnom testu na miševima.

Međutim, oni nisu ispoljili bilo kakav mutageni potencijal u *Ames-ovom* testu.

Kod pacova koji su jednom nedeljno tokom 13 nedelja dobijali irinotekan u maksimalnoj dozi od 150 mg/m² (što je manje od polovine preporučene doze kod čovjeka), nije bilo tumora izazvanih lijekom 91 nedelju po završetku terapije.

Toksikološke studije sa jednom ili više doza irinotekana sprovedene su na miševima, pacovima i psima. Glavni toksični efekti zapaženi su u hematopoetskom i limfnom sistemu. Kod pasa, opisana je odložena dijareja udružena sa atrofijom i fokalnom nekrozom intestinalne mukoze. Alopecija je takođe opisana kod pasa.

Intenzitet ovih efekata zavisio je od primijenjene doze i bio je reverzibilan.

Reprodukcija

Irinotekan je pokazao teratogenost kod pacova i kunića u dozama koje su ispod terapijskih doza kod čovjeka. Kod pacova, mladunci tretiranih životinja sa spoljašnjim deformitetima pokazali su smanjenje fertiliteta. Ovo nije zapaženo kod morfološki normalnih mladunaca. Kod skotnih pacova uočeno je smanjenje u težini placente, a kod mladunaca smanjenje fetalnog preživljavanja i učestalija pojava poremećaja ponašanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sorbitol (E420)
Mliječna kiselina
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lijek Irinotecan Accord ne smije se miješati sa ostalim lijekovima, osim onih koji su pomenuti u odjeljku 6.6 (vidjeti također odjeljak 4.2).

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice je 3 godine.

Lijek Irinotecan Accord je fizički i hemijski stabilan sa infuzionim rastvorima 0,9% natrijum-hloridom i 5% glukozom, tokom 28 dana kada se čuva u LDPE ili PVC kontejneru na temperaturi od 5 °C ili 25 °C, zaštićeno od svjetlosti. Kada je izložen svjetlosti, fizičko-hemijska stabilnost rastvora je dokazana tokom 3 dana.

Sa mikrobiološke tačke gledišta razblaženi rastvor se mora upotrebiti odmah. Ako se lijek ne upotrebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja predstavljaju odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razblaženje ne odvija u strogo kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek čuvati u originalnom pakovanju na temperature do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti i vlage.

Za uslove čuvanja nakon razblaženja, vidjeti odjeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Za 2 ml,

Koncentrat za rastvor za infuziju se nalazi u 5 ml bočici od amber stakla tipa I, zatvorena sa sivim hlorobutil gumenim čepom i aluminijskim flip off narandžastim zatvaračem.

Za 5 ml,

Koncentrat za rastvor za infuziju se nalazi u 5 ml bočici od amber stakla tipa I, zatvorena sa sivim hlorobutil gumenim čepom i aluminijskim flip off crvenim zatvaračem.

Veličine pakovanja:

2 ml

5 ml

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Kao i s drugim antineoplastičnim lijekovima, Irinotecan Injection mora se pripremati i rukovati s oprezom. Treba koristiti zaštitnu komoru i nositi zaštitne rukavice kao i zaštitni ogrtač. Ako nema zaštitne komore, treba koristiti masku za usta i zaštitne naočale.

Ako otopina Irinotekana ili otopina za infuziju dođe u kontakt s kožom, odmah i temeljito isperite sapunom i vodom. Ako otopina Irinotekana ili otopina za infuziju dođu u kontakt sa sluzokožom, odmah isperite vodom..

Priprema za davanje intravenske infuzije:

Kao i kod drugih lijekova za injekcionu primjenu, Irinotecan Accord rastvor treba pripremiti pod aseptičnim uslovima (vidjeti odjeljak 6.3).

Ukoliko se primjeti bilo kakav precipitat (talog) u bočici poslije rekonstitucije (rastvaranja), proizvod treba

ukloniti, shodno standardnim postupcima za citotoksična sredstva.

Potrebnu količinu lijeka Irinotecan Accord rastvora treba uzeti iz bočice pod aseptičkim uslovima, koristeći

gradujsani špric, a zatim je ubrizgati u infuzionu kesu ili bocu od 250 mL koja sadrži 0,9% rastvor NaCl ili

5% rastvor glukoze. Infuzionu tečnost treba zatim dobro promućkati okrećući kesu ili bocu u rukama.

Uklanjanje:

Svi predmeti korišteni za rastvaranje i ubrizgavanje moraju se ukloniti u skladu sa bolničkim standardnim

postupcima (važećim uputstvima) za rukovanje citotoksičnim sredstvima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

ZU- Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. NOSILAC DOZVOLE

Evropa Lijek Pharma d.o.o.

Vlakovo 252, Sarajevo
Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Tasmowa 7, 02-677 Varšava
Poljska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
ul. Lutomiarska 50, 95-200 Pabianice
Poljska

Accord Healthcare B.V. Utrecht,
Winthontlaan 200 3526 KV at Utercht,
Nizozemska

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Irinotecan Accord, 20 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju, 40 mg/2 mL, 1 bočica sa 2 mL
koncentrat za rastvor za infuziju: 04-07.3-1-4521/21 od 03.05.2023.

Irinotecan Accord, 20 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg/5 mL, 1 bočica sa 5 mL
koncentrat za rastvor za infuziju: 04-07.3-1-4522/21 od 03.05.2023.