

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Irinotecan Kabi 20 mg/ml koncentrat za rastvor za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

*Irinotecan Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x2 mL, (40 mg / 2 mL):*

Jedna bočica sa 2 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 34.66 mg irinotekana, u obliku 40 mg irinotekan-hidrohlorid, trihidrata.

*Irinotecan Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x5 mL, (100 mg / 5 mL):*

Jedna bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 86.65 mg irinotekana, u obliku 100 mg irinotekan-hidrohlorid, trihidrata.

Pomoćna supstanca s potvrđenim dejstvom:

Irinotecan Kabi koncentrat za rastvor za infuziju, 40 mg / 2 mL sadrži 90 mg sorbitola (E420) u svakih 2 mL rastvora, što odgovara 90 mg / 2 mL.

Irinotecan Kabi koncentrat za rastvor za infuziju, 100 mg / 5 mL sadrži 225 mg sorbitola (E420) u svakih 5 mL rastvora, što odgovara 225 mg / 2 mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Rastvor svijetložute boje, bez vidljivih čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Irinotecan Kabi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim kolorektalnim rakom:

- u kombinaciji s 5-fluorouracilom i folatnom kiselinom za bolesnike s uznapredovalom bolešću koji nisu prethodno primali hemoterapiju;
- kao monoterapija u bolesnika u kojih nije postignut odgovor na standardnu terapiju koja uključuje 5-fluorouracil.

Irinotecan Kabi je u kombinaciji s cetuksimabom namijenjen liječenju bolesnika oboljelih od metastatskog kolorektalnog karcinoma u kojih je prisutan RAS divljeg tipa s ekspresijom receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR), a koji prethodno nisu bili liječeni od metastatke bolesti ili nakon neuspjele citotoksične terapije koja je uključivala irinotekan (vidjeti dio 5.1.)

Irinotecan Kabi, u kombinaciji s 5-fluorouracilom, folatnom kiselinom i bevacizumabom, predstavlja prvu liniju liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

Irinotecan Kabi, u kombinaciji s kapecitabinom sa ili bez bevacizumaba, predstavlja prvu liniju liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Irinotecan Kabi je indiciran samo za primjenu u odraslih.

*Preporučeno doziranje*

Monoterapija (za ranije liječene bolesnike)

Preporučena doza lijeka Irinotecan Kabi je 350 mg/m<sup>2</sup>, primjenjenog intravenskom infuzijom u trajanju od 30 do 90 minuta svake tri sedmice (vidjeti dijelove 4.4. i 6.6.)

#### Kombinirana terapija (za bolesnike koji nisu ranije liječeni)

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Irinotecan Kabi u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) i folatnom kiselinom (FK) određena je prema sljedećoj shemi (vidjeti dio 5.1.):

- Irinotecan Kabi + 5-FU/FK svake dvije sedmice.

Preporučena doza lijeka Irinotecan Kabi je 180 mg/m<sup>2</sup> i primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 do 90 minuta, nakon čega slijedi infuzija folatne kiseline i 5-fluorouracila, jedanput u svaka dva sedmica.

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

Uobičajeno je primjenjivati istu dozu irinotekana kao u posljednjim ciklusima prethodnog liječenja s irinotekanom. Irinotekan se ne smije primijeniti u razdoblju kraćem od jednog sata nakon završetka infuzije cetuksimaba.

Podatke o doziranju i načinu primjene bevacizumaba potražite u Sažetku karakteristika lijeka za bevacizumab.

Za doziranje i način primjene kod istodobnog liječenja s kapecitabinom, vidjeti dio 5.1. i odgovarajuće dijelove Sažetka karakteristika lijeka za kapecitabin.

#### Prilagodba doziranja

Irinotecan Kabi se može primijeniti tek nakon odgovarajućeg oporavka od svih nuspojava do NCI-CTC stepena 0 ili 1 (prema *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*), te potpunog prestanka proljeva povezanog s liječenjem.

Na početku sljedeće infuzijske terapije, doze lijekova Irinotecan Kabi i 5-FU treba, ako je moguće, smanjiti prema najtežem stepenu nuspojava zabilježenih u prethodnoj infuziji. Liječenje valja odgoditi jednu do dvije sedmice kako bi se omogućio oporavak od nuspojava povezanih s liječenjem.

Kad je to moguće, potrebno je smanjiti dozu lijeka Irinotecan Kabi i/ili 5-FU 15-20% pri pojavi sljedećih nuspojava:

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

Kod prilagođavanja doze cetuksimaba koji se primjenjuje u kombinaciji s irinotekanom, potrebno je pridržavati se preporuka navedenih u Sažetku karakteristika lijeka za cetuksimab.

Kod prilagođavanja doze bevacizumaba koji se primjenjuje u kombinaciji s irinotekanom/5-FU/FK, potrebno je pridržavati se preporuka navedenih u Sažetku karakteristika lijeka za bevacizumab.

Kod primjene kombinacije s kapecitabinom u bolesnika u dobi od 65 g. ili više, preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 800 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan u skladu sa Sažetkom karakteristika lijeka za kapecitabin. Preporuke za prilagođavanje doze kod kombinirane terapije također potražite u Sažetku karakteristika lijeka za kapecitabin.

#### Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Irinotecan Kabi treba nastaviti sve dok se objektivno ne pokaže napredovanje bolesti ili neprihvatljiva toksičnost.

### *Posebne grupe bolesnika*

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

##### Monoterapija

Početnu dozu lijeka Irinotecan Kabi treba odrediti prema nivou bilirubina u krvi (do 3 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti (engl. *Upper Limit of Normal, ULN*) u bolesnika s općim statusom  $\leq 2$ . U ovih bolesnika s hiperbilirubinemijom i protrombinskim vremenom većim od 50%, klirens irinotekana je snižen (vidjeti dio 5.2.) zbog čega je povećana opasnost od hepatotoksičnosti te je u tih bolesnika potrebno kontrolirati kompletnu krvnu sliku na sedmičoj bazi.

- Bolesnicima s vrijednostima bilirubina do 1,5 puta iznad ULN, preporučena doza lijeka Irinotecan Kabi je 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Bolesnicima s vrijednostima bilirubina od 1,5 do 3 puta iznad ULN, preporučena doza lijeka Irinotecan Kabi je 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Bolesnici s vrijednostima bilirubina >3 puta iznad ULN ne smiju biti liječeni lijekom Irinotecan Kabi (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Nema raspoloživih podataka o primjeni lijeka Irinotecan Kabi u kombiniranoj terapiji u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Irinotecan Kabi se ne preporučuje bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega jer nisu provedena ispitivanja u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

#### *Stariji bolesnici*

Nisu provedena specifična farmakokinetička ispitivanja u starijih osoba. Međutim, potrebno je pažljivo odabrati dozu za ovu populaciju obzirom na učestalije slabljenje bioloških funkcija. Tu populaciju treba intenzivnije nadzirati (vidjeti dio 4.4.).

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### *Način primjene*

Irinotecan Kabi rastvor za infuziju treba primijeniti u perifernu ili centralnu venu.

#### Potreban je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka.

Za uputstvo o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Hronična upalna bolest crijeva i/ili opstrukcija crijeva (vidjeti dio 4.4.)
- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- Dojenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6.)
- Vrijednosti bilirubina > 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti (vidjeti dio 4.4.)
- Teško oštećenje koštane srži
- Opće stanje bolesnika > 2 prema WHO smjernicama
- Istodobna primjena pripravaka na bazi biljke *Hypericum perforatum* (gospina trava) (vidjeti dio 4.5.)
- Živa atenuirane vakcine (vidjeti dio 4.5)

Dodatne kontraindikacije koje se odnose na cetuksimab, bevacizumab ili kapecitabin mogu se pronaći u Sažetku karakteristika lijeka za te lijekove.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Irinotecan Kabi se smije primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksične hemoterapije i to samo pod nadzorom ljekara kvalificiranog za davanje antitumorske terapije.

Zbog naravi i učestalosti nuspojava, Irinotecan Kabi se u sljedećim slučajevima propisuje samo nakon pomne procjene očekivane koristi u odnosu na moguće terapijske rizike:

- bolesnicima s postojećim faktorom rizika, osobito onima s općim statusom = 2 (prema WHO),
- u rijetkim slučajevima kad se procijeni da bolesnik neće slijediti preporuke koje se odnose na terapiju nuspojava (potreba za trenutnim i produženim liječenjem proljeva u kombinaciji s uzimanjem velike količine tekućine kod pojave kasnog proljeva). U tih se bolesnika preporučuje strogi bolnički nadzor.

Kad se Irinotecan Kabi primjenjuje kao monoterapija, uobičajeni interval doziranja je svake tri sedmica. Međutim, u bolesnika koje je potrebno češće nadzirati ili u onih s osobito visokim rizikom od teške neutropenije, može se razmotriti mogućnost doziranja lijeka Irinotecan Kabi jednom sedmično (vidjeti dio 5.).

#### **Kasna pojava proljeva:**

Bolesnike treba upozoriti na rizik od kasne pojave proljeva i to više od 24 sata nakon primjene irinotekana i u bilo koje vrijeme prije sljedećeg ciklusa liječenja. U monoterapiji medijan vremena do pojave prve tekuće stolice bilo je peti dan nakon infuzije lijeka Irinotecan Kabi. Bolesnici moraju odmah obavijestiti svog ljekara o pojavi proljeva te odmah započeti odgovarajuće liječenje.

Povećani rizik od pojave proljeva postoji u onih bolesnika koji su ranije primali radioterapiju abdomena ili zdjelice, bolesnika s postojećom hiperleukocitozom, općim stanjem > 2 prema WHO te u žena. Ako se odgovarajuće ne liječi, Proljev može biti opasan po život, osobito ako bolesnik istodobno ima i neutropeniju.

Čim se pojavi prva tekuća stolica, bolesnik treba početi uzimati veliku količinu tekućine koja sadrži elektrolite i odmah mora započeti s odgovarajućim liječenjem proljeva. Liječenje proljeva propisuje odjel na kojem je bolesnik primio Irinotecan Kabi. Nakon otpusta iz bolnice, bolesnici moraju imati uz sebe propisane lijekove kako bi bili u mogućnosti započeti s liječenjem čim se pojavi proljev. Nadalje, o pojavi proljeva moraju obavijestiti svog ljekara ili odjel u bolnici gdje primaju Irinotecan Kabi.

Trenutno važeće preporuke za liječenje proljeva uključuju visoke doze loperamida (u početnoj dozi od 4 mg, zatim po 2 mg svaka 2 sata). To se liječenje mora nastaviti još 12 sati nakon zadnje tekuće stolice i ne smije se mijenjati. Loperamid se ni u kom slučaju ne smije uzimati u tim dozama duže od 48 uzastopnih sati zbog opasnosti od pojave paralitičkog ileusa, ali niti kraće od 12 sati.

Kad je proljev povezan s teškom neutropenijom (broj neutrofila < 500 stanica/mm<sup>3</sup>), liječenju proljeva profilaktički treba dodati i antibiotik širokog spektra.

Uz liječenje antibioticima, u sljedećim se slučajevima preporučuje i hospitalizacija:

- proljev povezan s povišenom temperaturom;
- teški proljev (potrebna intravenska rehidracija);
- proljev u trajanju dužem od 48 sati nakon početka liječenja visokim dozama loperamida.

Loperamid se ne smije primjenjivati profilaktički čak niti bolesnicima koji su u ranijem terapijskom ciklusu imali kasni proljev.

Bolesnicima u kojih se javio teški proljev preporučuje se smanjenje doze u sljedećim ciklusima (vidjeti dio 4.2.).

#### **Hematologija**

U kliničkim ispitivanjima učestalost neutropenije 3. i 4. stepena 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. stepena u prvom ciklusu liječenja u odnosu na bolesnike s vrijednostima bilirubina nižima od 1,0 mg/dl.

Tijekom liječenja lijekom Irinotecan Kabi preporučuje se sedmična kontrola kompletne krvne slike. Bolesnici trebaju biti svjesni opasnosti od pojave neutropenije i značaja povišene tjelesne temperature. Febrilna neutropenija (temperatura >38°C i broj neutrofila <1000 stanica/mm<sup>3</sup>) mora se hitno liječiti u bolnici intravenskim antibioticima širokog spektra.

Bolesnicima koji su imali teške hematološke poremećaje, preporučuje se smanjenje doze prilikom sljedeće primjene (vidjeti dio 4.2.).

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

### **Oštećenje funkcije jetre**

Pretrage funkcije jetre je potrebno napraviti na početku liječenja te prije svakog ciklusa liječenja.

U bolesnika s vrijednostima bilirubina 1,5 do 3 puta višima od ULN potrebna je sedmična kontrola kompletne krvne slike zbog smanjenog klirensa irinotekana (vidjeti dio 5.2.) i posljedično povećanog rizika od hematotoksičnosti. Irinotecan Kabi se ne smije davati bolesnicima s bilirubinom 3 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.3.).

Pacijenti sa smanjenom aktivnošću UGT1A1

Pacijenti koji su slabi UGT1A1 metabolizatori, kao što su pacijenti s Gilbertovim sindromom (npr. homozigotni za varijante UGT1A1\*28 ili \*6) imaju povećan rizik od teške neutropenije i dijareje nakon liječenja irinotekanom. Taj se rizik povećava s razinom doze irinotekana.

Iako precizno smanjenje početne doze nije utvrđeno, potrebno je uzeti u obzir smanjenu početnu dozu irinotekana za pacijente koji su slabi UGT1A1 metabolizatori, posebno za pacijente kojima se daju doze >180 mg/m<sup>2</sup> ili pacijente oslabljenog zdravlja. Trebalo bi razmotriti primjenjive kliničke smjernice za preporuke doza u ovoj populaciji pacijenata. Naknadne doze mogu se povećati na temelju individualne tolerancije pacijenta na liječenje.

Genotipizacija UGT1A1 može se koristiti za identifikaciju pacijenata s povećanim rizikom od teške neutropenije i dijareje, međutim klinička upotreba genotipizacije prije liječenja nije sigurna, budući da polimorfizam UGT1A1 ne uzima u obzir toksičnost uočenu kod terapije irinotekanom (vidjeti dio 5.2).

### **Mučnina i povraćanje**

Profilaktičko liječenje antiemetikom preporučuje se prije svakog ciklusa liječenja. Često su zabilježene pojave mučnine i povraćanja. Bolesnike koji povraćaju i imaju kasnu pojavu proljeva treba, što je moguće prije, hospitalizirati radi liječenja.

### **Akutni holinergični sindrom**

Ako se pojavi akutni holinergični sindrom (definiran kao rani proljev uz druge različite znakove i simptome kao što su znojenje, abdominalni grčevi, mioza i salivacija), potrebno je primijeniti atropin sulfat (0,25 mg supkutano), osim ako nije klinički kontraindicirano (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 u bolesnika s astmom. U bolesnika koji su imali akutni i teški holinergični sindrom, pri sljedećoj dozi lijeka Irinotecan Kabi preporučuje se profilaktička primjena atropin sulfata.

### **Bolesti disajnog sistema**

Intersticijska bolest pluća, koja se manifestira u obliku plućnih infiltrata, javlja se manje često tijekom liječenja irinotekanom. Intersticijska bolest pluća može biti smrtonosna. Faktori rizika koji mogu biti

povezani s nastankom intersticijske bolesti pluća uključuju primjenu pneumotoksičnih lijekova, radioterapiju te faktore stimulacije kolonija. Bolesnike s faktorima rizika treba pažljivo nadzirati prije i tijekom liječenja irinotekanom zbog moguće pojave simptoma disajnog sistema.

### **Ekstravazacija**

Iako irinotekan nije poznat kao vezikant, treba paziti da se izbjegne ekstravazacija, a mjesto infuzije promatrati zbog znakova upale. Ako dođe do ekstravazacije, preporučuje se isprati mjesto primjene infuzije i staviti na njega led.

### **Starije osobe**

Zbog učestalije pojave slabljenja bioloških funkcija, osobito funkcije jetre, u starijih bolesnika treba pažljivo odrediti dozu lijeka Irinotecan Kabi (vidjeti dio 4.2.).

### **Bolesnici s hroničnom upalnom bolesti crijeva i/ili opstrukcijom crijeva**

Bolesnicima se ne smije primjenjivati Irinotecan Kabi 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. Ljekari 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 sedmica prije početka liječenja irinotekanom). Kod ove populacije može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2.).

### **Srčani poremećaji**

Ishemijski događaji miokarda primijećeni su nakon liječenja irinotekanom, uglavnom u bolesnika s postojećim bolestima srca, drugim poznatim faktorima rizika za razvoj bolesti srca ili u onih koji su ranije primali citotoksičnu hemoterapiju (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike s poznatim faktorima rizika treba pažljivo nadzirati te poduzeti sve mjere kako bi se smanjili svi rizični faktori na koje se može utjecati (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

### **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.

### **Ostalo**

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

### **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 IRINOTECAN KABI (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Istodobna primjena irinotekana sa snažnim inhibitorom (npr. ketokonazolom) ili induktorom (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, apalutamidom) citohroma CYP3A4 može promijeniti metabolizam irinotekana te se stoga mora izbjegavati (vidjeti dio 4.5.).

Pomoćne supstance s poznatim učinkom

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

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

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 1 ml rastvora, tj. zanemarive količine natrija.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

##### ***Kontraindicirana istodobna primjena (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/m<sup>2</sup> 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.

**Žive atenuirane vakcine (npr. cjepivo protiv žute groznice):** Rizik od generalizirane reakcije na vakcine koja može biti smrtonosna. Istodobna primjena je kontraindicirana za vrijeme liječenja irinotekanom i još 6 mjeseci nakon prestanka hemoterapije. Mogu se primjenjivati mrtva ili inaktivirana cjepiva; ali odgovor na takva cjepiva može biti smanjen.

##### ***Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.)***

Istodobna primjena irinotekana sa snažnim inhibitorima ili induktorima citohroma P450 3A4 (CYP3A4) može izmijeniti metabolizam irinotekana te ju 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 sistema uzrokovane primjenom citotoksičnog lijeka.

##### **Snažni inhibitori CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, 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. Ljekari 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 irinotekana s neuromuskularnim blokatorima. Kako Irinotecan Kabi ima antikolinesteraznu aktivnost, može produžiti neuromuskularni blokirajući učinak suksametonija, što može antagonizirati neuromuskularnu blokadu nedepolarizirajućih lijekova.

**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, Irinotecan Kabi se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je neophodno.

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

**Dojenje**

Dostupni podaci su ograničeni, ali upućuju na to da se irinotekan i njegov metabolit izlučuju u majčino mlijeko.

Zbog mogućih nuspojava u dojenčeta, dojenje se treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Irinotecan Kabi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.).

**Plodnost**

Nema podataka o učinku irinotekana na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama zabilježeni su utjecaji irinotekana na plodnost potomstva (vidjeti dio 5.3.). **Prije početka uzimanja lijeka Irinotecan Kabi razmotrite davanje savjeta bolesnicima da sačuvaju gamete.**

#### 4.7. Utjecaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Irinotecan Kabi ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i na rad sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na omaglicu ili poremećaje vida koji se mogu pojaviti unutar 24 sata nakon primjene lijeka Irinotecan Kabi. Ako se ti simptomi pojave, bolesnicima treba preporučiti da ne voze odnosno, ne upravljaju strojevima.

#### 4.8. Nuspojave KLINIČKE STUDIJE

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 holinergički 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 Irinotecan Kabi. Ti simptomi nestaju nakon primjene atropina (vidjeti dio 4.4).

### MONOTERAPIJA

Zabilježene su sljedeće nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom lijeka Irinotecan Kabi u 765 bolesnika pri preporučenoj dozi od  $350 \text{ mg/m}^2$  u monoterapiji. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema manjoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti nuspojava su sljedeće: Učestalost je definirana na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma rijetko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave koje su zabilježene tijekom monoterapije lijeka Irinotecan Kabi ( $350 \text{ mg/m}^2$  svaka 3 sedmica) MedDRA podjela prema organskim sistemima

Nuspojave koje su zabilježene tijekom monoterapije lijeka Irinotecan Kabi ( $350 \text{ mg/m}^2$ svake 3 sedmice)		
MedDRA podjela prema organskim sistemima	Kategorija učestalosti	Preporučeni pojam
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Vrlo često	Neutropenija
	Vrlo često	Anemija
	Često	Trombocitopenija

	Često	Neutropenija s povišenom temperaturom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo često	Holinergički sindrom
Poremećaji probavnog sistema	Vrlo često	Proljev
	Vrlo često	Povraćanje
	Vrlo često	Mučnina
	Vrlo često	Bol u abdomenu
	Često	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija (reverzibilna)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Upala sluznica
	Vrlo često	Pireksija
	Vrlo često	Astenija
Pretrage	Često	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi
	Često	Povišene transaminaze (AST, ALT)
	Često	Povišen bilirubin u krvi
	Često	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 Irinotecan Kabi.

U oko 10% bolesnika liječenih antiemeticima 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/mm<sup>3</sup>). Od ocijenjenih ciklusa, 18% bolesnika imalo je broj neutrofila ispod 1000 stanica/mm<sup>3</sup>, uključujući 7,6% bolesnika s brojem neutrofila <500 stanica/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>) 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/mm<sup>3</sup>). Gotovo svi bolesnici pokazali su znakove oporavka do 22. dana.

### Akutni holinergički sindrom

Teški prolazni akutni holinergički 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 Irinotecan Kabi 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 karakteristika 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 stepeneva: tromboza/embolija;

*Često*, nuspojave svih stepena: preosjetljivost, ishemija miokarda/infarkt;

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

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

Nuspojave stepena 3 i stepena 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 stepena 3 i 4: neutropenija, tromboza/embolija, hipertenzija i ishemija miokarda/infarkt.

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

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

Irinotecan Kabi 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 stepena 3 ili 4 prema NCI ljestvici moguće ili vjerojatno povezane nuspojave s poremećajima krvi i limfnog sistema, poremećajima probavnog sistema te poremećajima kože i potkožnog tkiva prema MedDRA klasifikaciji.

Sljedeće se nuspojave smatraju moguće ili vjerojatno povezane s primjenom lijeka Irinotecan Kabi kod 145 bolesnika koji su primali kombinaciju lijeka Irinotecan Kabi u dozi od 180 mg/m<sup>2</sup> i 5-FU/FK svaka dva sedmica.

Nuspojave koje su zabilježene tijekom kombinirane terapije lijekom Irinotecan Kabi (terapija 180 mg/m<sup>2</sup> svaka 2 sedmica)

<b>Nuspojave koje su zabilježene tijekom kombinirane terapije lijekom Irinotecan Kabi(terapija 180 mg/m<sup>2</sup> svake 2 sedmice)</b>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

MedDRA podjela prema organskim sistemima	Kategorija učestalosti	Preporučeni termin
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Vrlo često	Trombocitopenija
	Vrlo često	Neutropenija
	Vrlo često	Anemija
	Često	Neutropenija s povišenom tjelesnom temperaturom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo često	Holinergički sindrom
Poremećaji probavnog sistema	Vrlo često	Proljev
	Vrlo često	Povraćanje
	Vrlo često	Mučnina
	Često	Bol u abdomenu
	Često	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija (reverzibilna)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Upala sluznica
	Vrlo često	Astenija
	Često	Pireksija
Pretrage	Vrlo često	Povišene transaminaze (ALT, AST)
	Vrlo često	Povišen bilirubin u krvi
	Vrlo često	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 Irinotecan Kabi 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/mm<sup>3</sup>) u 9,8% bolesnika. Od ocijenjenih ciklusa liječenja, 67,3% bolesnika imalo je broj neutrofila niži od 1000 stanica/mm<sup>3</sup>, uključujući 2,7% s brojem neutrofila <500 stanica/mm<sup>3</sup>. 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/mm<sup>3</sup>) bila je zapažena u 32,6% bolesnika i 21,8% ciklusa liječenja. Teška trombocitopenija (<50 000 stanica/mm<sup>3</sup>) nije bila zabilježena.

#### Akutni holinergični sindrom

Teški prolazni akutni holinergični sindrom primijećen je u 1,4% bolesnika na kombiniranoj terapiji. Teška astenija primijećena je u 6,2% bolesnika lijećenih kombiniranom terapijom. Uzročno- posljedićna povezanost s lijekom Irinotecan Kabi nije bila jasno potvrđena.

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

#### Pretrage

Zabilježena je prolazni povišen serumski nivo (stepena 1 i 2) ALT, AST, alkalne fosfataze ili bilirubina u 15%, 11%, 11%, odnosno 10% bolesnika koji nisu imali progresivne metastaze u jetri. Prolazni stepen 3 bio je zabilježen u 0%, 0%, 0% odnosno 1% bolesnika. Nije bio zabilježen stepen 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 SEDMICIM DOZIRANJEM LIJEKA IRINOTECAN KABI

Sljedeći dodatni događaji povezani s primjenom lijeka su prijavljeni u kliničkim ispitivanjima s irinotecanom: bol, sepsa, anorektalni poremećaj, gastrointestinalna infekcija kandidom, hipomagnezijemija, osip, kožni znakovi, problemi sa hodaњem, konfuzija, glavobolja, sinkopa, crvenilo, bradikardija, infekcija urinarnog trakta, bol u grudima, povišena gamaglutamiltransferaza, ekstravazacija, sindrom lize tumora, kardiovaskularni poremećaji (angina pectoris, srćani zastoј, 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

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

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Preporučeni poјam
Infekcije i infestacije	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pseudomembranozni kolitis jedan od kojih je bio dokumentiran bakterijski (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>Sepsa</li> <li>Gljivićne infekcije<sup>a</sup></li> <li>Virusne infekcije<sup>b</sup></li> </ul>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombocitopenija sa pojavom antitrombocitnih antitijela</li> </ul>
Poremećaji imunskog sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preosjetljivost</li> <li>Anafilaktićka reakcija</li> </ul>
Poremećaji metabolizma i ishrane	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dehidracija (zbog proljeva i povraćanja)</li> <li>Hipovolemija</li> </ul>
Poremećaji nervnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>Općenito prolazni poremećaji govora, u nekim slučajevima, događaj je bio pripisan holinergićkom sindromu zapaženom tijekom ili odmah nakon infuzije irinotekana</li> <li>Parestezija</li> </ul>
Srćani poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertenzija (tijekom ili nakon infuzije)</li> <li>Kardio cirkulatorno zataјenje*</li> </ul>

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Preporučeni pojam
Krvožilni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipotenzija*</li> </ul>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intersticijska bolest pluća sa plućnim infiltratima javlja se povremeno tijekom terapije irinotekanom; prijavljeni su rani događaji kao što je dispneja (vidjeti odjeljak 4.4).</li> <li>Dispneja (vidjeti odjeljak 4.4)</li> <li>Štucanje</li> </ul>
Poremećaji probavnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opstrukcija crijeva</li> <li>Ileus: slučajevi ileusa bez prethodnog kolitisa su također bili prijavljeni</li> <li>Megakolon</li> <li>Gastrointestinalno krvarenje</li> <li>Kolitis; u nekim slučajevima, kolitis je bio dodatno kompliciran ulceracijom, krvarenjem, ileusom ili infekcijom</li> <li>Tiflitis</li> <li>Ishemijski kolitis</li> <li>Ulcerozni kolitis</li> <li>Povišenje enzima gušterače simptomatsko ili bez simptoma</li> <li>Perforacija crijeva</li> </ul>
Poremećaji jetre i žuči	<ul style="list-style-type: none"> <li>Steatohepatitis</li> <li>Steatoza jetre</li> </ul>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kožne reakcije</li> </ul>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mišićne kontrakcije ili grčevi</li> </ul>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bubrežno oštećenje i akutno bubrežno zatajenje općenito u bolesnika koji se zaraze i/ili čiji je volumen plazme smanjen zbog teške gastrointestinalne toksičnosti*</li> <li>Bubrežna insuficijencija*</li> </ul>
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reakcije na mjestu infuzije</li> </ul>
Pretrage	<ul style="list-style-type: none"> <li>Povišene amilaze</li> <li>Povišene lipaze</li> <li>Hipokalemija</li> <li>Hiponatrijemija uglavnom povezana s proljevom i povraćanjem</li> <li>Povišene transaminaze (npr. AST i ALT) su vrlo rijetko prijavljene kada nema progresivnih metastaza u jetri</li> </ul>

\*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.).

<sup>a</sup>. Npr. upala pluća uzrokovana Pneumocystis jirovecii, bronhopulmonalna aspergiloza, sistemska kandida.

<sup>b</sup>. Npr. herpes zoster, influenza, reaktivacija hepatitisa B, citomegalovirusni kolitis.

Prijavljivanje sumnje na nuspojavu

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 korist/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](http://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](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

##### Simptomi

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

##### Liječenje

Antidot za Irinotecan Kabi nije poznat. Potrebno je provesti maksimalne suportivne mjere kako bi se spriječila dehidracija zbog proljeva te liječiti svaku infekciju koja može nastati kao komplikacija.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

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

##### Mehanizam djelovanja

##### **Ekperimentalni podaci:**

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

In vitro nije bilo opaženo da su irinotekan i SN-38 bili značajno prepoznati od P-glikoproteina MDR (engl. *multi-drug resistance*), a pokazuju citotoksični učinak na stanice koje su rezistentne na doksorubicin i vinblastin.

Nadalje, u ispitivanjima *in vivo* irinotekan pokazuje široko antitumorsko djelovanje na tumorskim modelima glodavaca (P03 adenokarcinom pankreatičnog duktusa, MA 16/C adenokarcinom dojke, C 38 i C 51 adenokarcinomi kolona) i protiv ljudskih ksenografta (Co-4 adenokarcinom kolona, Mx-1 adenokarcinom dojke, ST-15 i SC 16 adenokarcinom želuca). Irinotekan je također djelotvoran protiv tumora s ekspresijom P-glikoproteina MDR (P388 leukemije rezistentne na vinkristin i doksorubicin).

Osim antitumorske aktivnosti lijeka Irinotecan Kabi, najizraženiji farmakološki učinak irinotekana je inhibicija acetilkolinesteraze.

##### **Klinički podaci:**

##### **Kombinirano liječenje kao prva linija liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma**

##### **Kombinirana terapija s folatnom kiselinom i 5-fluorouracilom**

U 385 bolesnika s prethodno neliječenim metastatskim kolorektalnim karcinomom je provedeno ispitivanje faze III s dvosedmnicim (vidjeti dio 4.2) ili jednosedmnicim režimom doziranja. U dvosedmnicoj shemi doziranja, prvi dan svaka 2 sedmica primjenjuje se jednokratno 180 mg/m<sup>2</sup> lijeka Irinotecan Kabi nakon čega slijedi infuzija folatne kiseline (200 mg/m<sup>2</sup> intravenskom infuzijom tijekom dva sata) i 5-fluorouracilom.

(u intravenskom bolusu 400 mg/m<sup>2</sup>; nakon čega slijedi 600 mg/m<sup>2</sup> intravenska infuzija tijekom 22 sata). Drugi dan primjenjuje se folatna kiselina i 5-fluorouracil u istim dozama i istom rasporedu. U jednosedmičnoj shemi doziranja primjenjuje se 80 mg/m<sup>2</sup> lijeka Irinotecan Kabi, nakon čega slijedi infuzija folatne kiseline (500 mg/m<sup>2</sup> u tijeku 2 sata intravenskom infuzijom), a zatim 5-fluorouracil (2300 mg/m<sup>2</sup> intravenskom infuzijom u trajanju od 24 sata) tijekom šest sedmica.

U ispitivanju kombiniranog liječenja s dvjema opisanim shemama doziranja, djelotvornost lijeka Irinotecan Kabi je ocijenjena u 198 liječenih bolesnika:

	Kombinirane terapije (n=198)		Sedmična shema doziranja (n=50)		Dvosedmična shema doziranja (n=148)	
	Irinotecan + 5-FU/FK	5-FU/FK	Irinotecan + 5-FU/FK	5-FU/FK	Irinotecan + 5-FU/FK	5-FU/FK
Stopa terapijskog odgovora (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-vrijednosti	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Prosječno vrijeme do progresije bolesti (mjeseci)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-vrijednosti	p<0,001		NS		p=0,001	
Prosječno trajanje terapijskog odgovora (mjeseci)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5

5-FU: 5-fluorouracil; FK: folatna kiselina; NS: nije signifikantno; \*: prema protokolu analize populacije

U jednosedmičnoj shemi doziranja incidencija pojave teškog proljeva bila je 44,4% u bolesnika liječenih s lijekom Irinotecan Kabi u kombinaciji s 5-FU/FK i 25,6% u bolesnika liječenih samo s 5-FU/FK. Incidencija teške neutropenije (broj neutrofila <500 satnica /mm<sup>3</sup>) bila je 5,8% u bolesnika liječenih lijekom Irinotecan Kabi u kombinaciji s 5-FU/FK te 2,4% u bolesnika liječenih samo s 5-FU/FK.

Osim toga, srednje vrijeme do definitivno potvrđenog pogoršanja stanja bilo je značajno duže u grupi koja je primila Irinotecan Kabi u kombinaciji nego u grupi koja je primila samo FU/FK (p=0,046).

Kvaliteta života bila je ocijenjena u tom ispitivanju faze III koristeći upitnik EORTC QLQ-C30. Vrijeme do konačnog pogoršanja konstantno se produljivalo u grupi koja je primala Irinotecan Kabi. Kvaliteta života bila je blago, iako ne značajno, bolja u grupi kombiniranog liječenja s lijekom Irinotecan Kabi. To pokazuje da se djelotvornost kombinacije s lijekom Irinotecan Kabi može postići bez utjecaja na kvalitetu života.

#### Kombinirana terapija s bevacizumabom

U randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III ispitivao se bevacizumab u kombinaciji s Irinotecan Kabi/5-FU/FK kao prva linija liječenja metastatskog karcinoma kolona ili rektuma (ispitivanje AVF2107g). Dodavanje bevacizumaba kombinaciji Irinotecan Kabi/5-FU/FK rezultiralo je statistički značajnim produljenjem ukupnog preživljenja. Klinička korist, mjerena ukupnim preživljavanjem, uočena je u svim prethodno specificiranim podgrupama bolesnika, uključujući onima podijeljenima prema dobi, spolu, općem stanju, lokalizaciji primarnog tumora, broju zahvaćenih organa te trajanju metastatske bolesti. Potrebno je također vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za bevacizumab. Rezultati učinkovitosti studije AVF2107g ukratko su prikazani u donjoj tabeli:

		AVF2107g	
		Grupa 1 Irinotecan/5-FU/FA	Grupa 2 Irinotecan/5-FU/FA

	+ Placebo	+ Avastin <sup>a</sup>
Broj pacijenata	411	402
Ukupno preživljavanje		
Medijana (mjeseci)	15,6	20,3
95% interval pouzdanosti	14,29-16,99	18,46-24,18
Odnos rizika (HR) <sup>b</sup>		0,660
p-vrijednost		0,00004
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Medijana (mjeseci)	6,2	10,6
Odnos rizika (HR)		0,54
p-vrijednost		<0,0001
Ukupna stopa terapijskog odgovora		
Stopa (%)	34,8	44,8
95% interval pouzdanosti	30,2-39,6	39,9-49,8
p-vrijednost		0,0036
Trajanje terapijskog odgovora		
Medijana (mjeseci)	7,1	10,4
25-75 percentil (mjeseci)	4,7-11,8	6,7-15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg na svake 2 sedmice

<sup>b</sup> u odnosu na kontrolnu grupu

#### Kombinirana terapija s cetuksimabom

EMR 62 202-013: U ovom randomiziranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji nisu prethodno liječili metastatsku bolest, uspoređivalo se liječenje kombinacijom cetuksimab+irinotekan+infuzija 5-FU/FK (599 bolesnika) s istom hemoterapijom bez cetuksimaba (599 bolesnika). Udio bolesnika s tumorima KRAS-a divljeg tipa u populaciji pacijenata ocjenjiva za status KRAS-a iznosio je 64%.

Podaci djelotvornosti iz ovog ispitivanja sažeto su prikazani u donjoj tabeli:

Varijabla	Ukupna populacija		Populacija KRAS divljeg tipa	
	Cetuksimab plus FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N= 599)	Cetuksimab plus FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
<b>ORR</b>	46,9	38,7	59,3	43,2
% (95% CI)	(42,9; 51,0)	(34,8;42,8)	(51,6; 66,7)	(35,8;50,9)
p-vrijednost	0,0038		0,0025	
<b>PFS</b>	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
Omjer hazarda (95% CI)	0,0479		0,0167	
p-vrijednost				

CI = interval pouzdanosti, FOLFIRI = irinotekan plus infuzija 5-FU/FK, ORR = stopa objektivnog odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom), PFS = preživljenje bez progresije

### **Kombinirana terapija s kapecitabinom**

Podaci iz randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (CAIRO) podupiru primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 1000 mg/m<sup>2</sup> tijekom dva sedmica svaka tri sedmica u kombinaciji s irinotekanom u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. Osamsto dvadeset (820) bolesnika bilo je randomizirano u dvije grupe od kojih je jedna primala sekvencijsku terapiju (n=410), a druga kombiniranu terapiju (n=410). Sekvencijska terapija sastojala se od kapecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan tijekom 14 dana) u prvoj liniji liječenja, irinotekana (350 mg/m<sup>2</sup> na dan 1) u drugoj liniji liječenja i kapecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan tijekom 14 dana) u kombinaciji s oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> na dan 1) u trećoj liniji liječenja.

Kombinirano liječenje sastojalo se od kapecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan tijekom 14 dana) u kombinaciji s irinotekanom (250 mg/m<sup>2</sup> na dan 1) (XELIRI) u prvoj liniji liječenja i kapecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan tijekom 14 dana) s oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> na dan 1) u drugoj liniji liječenja. Svi terapijski ciklusi bili su primjenjivani u intervalima od 3 sedmica. U prvoj liniji liječenja medijan preživljavanja bez progresije bolesti u populaciji s namjerom liječenja bila je 5,8 mjeseci (95% CI; 5,1-6,2 mjeseca) za monoterapiju kapecitabinom te 7,8 mjeseci (95%CI; 7,0-8,3 mjeseca) za XELIRI (p=0,0002).

Podaci privremene analize multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze II (AIO KRK 0604) podupiru primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m<sup>2</sup> tijekom dva sedmica svaka tri sedmica u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom u prvoj liniji liječenja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. Sto petnaest (115) bolesnika je metodom slučajnog odabira dodijeljeno grupi koja je primala kapecitabin u kombinaciji s irinotekanom (XELIRI) i bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan tijekom dva sedmica nakon čega slijedi 7 dana odmora), irinotekan (200 mg/m<sup>2</sup> putem 30-minutne infuzije na dan 1. svaka 3 sedmica) i bevacizumab (7,5 mg/kg putem 30/90-minutne infuzije na dan 1. svaka 3 sedmica). Ukupno 118 bolesnika je metodom slučajnog odabira dodijeljeno grupi koja je primala kapecitabin u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan tijekom dva sedmica nakon čega slijedi 7 dana odmora), oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> putem 2-satne infuzije na dan 1 svaka 3 sedmica) i bevacizumab (7,5 mg/kg putem 30/90-minutne infuzije na dan 1. svaka 3 sedmica).

Preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci u bolesnika s namjerom liječenja bilo je 80% (XELIRI + bevacizumab) u usporedbi sa 74% (XELOX + bevacizumab). Sveukupna stopa odgovora (potpuni odgovor plus djelomični odgovor) bila je 45% (XELOX + bevacizumab) u usporedbi s 47% (XELIRI + bevacizumab).

### **Monoterapija kao druga linija liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma**

Klinička ispitivanja faze II/III u kojima je primijenjena shema doziranja svaka tri sedmica, provedena su u više od 980 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji nisu reagirali na raniju terapiju 5-fluorouracilom. Djelotvornost lijeka Irinotecan Kabi ocijenjena je u 765 bolesnika u kojih je na početku ispitivanja dokumentirana progresija bolesti uz 5-FU.

	Faza III					
	Irinotekan vs. potporno liječenje			Irinotekan vs. 5-FU		
	Irinotek anN=1 89	Potporno liječenje N=90	p- vrijedno sti	Irinotekan N=127	5-FU N=129	p- vrijednosti
Preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci (%)	NP	NP		33,5*	26,7	p=0,03

Preživljavanje nakon 12 mjeseci (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Medijan preživljavanje (mjeseci)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NP: nije primjenjivo

\* = statistički značajna razlika

U ispitivanjima faze II u 455 bolesnika s intervalom doziranja od svaka tri sedmica, preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci liječenja bilo je 30%, a medijan preživljavanja bio je 9 mjeseci. Srednje vrijeme do pojave progresije bolesti iznosilo je 18 sedmica.

Osim toga, provedena su nekomparativna ispitivanja faze II u 304 bolesnika liječenih jednodnevnim intervalom doziranja, u dozi od 125 mg/m<sup>2</sup> primijenjenoj u intravenskoj infuziji u trajanju od 90 minuta, četiri uzastopna sedmica s 2 sedmica odmora. U tim ispitivanjima, medijan vremena do progresije bolesti bio je 17 sedmica, a medijan preživljavanja bio je 10 mjeseci. U sedmici shemi doziranja u 193 bolesnika s početnom dozom od 125 mg/m<sup>2</sup>, bio je zapažen profil sigurnosti sličan onome pri trosedmičnoj shemi doziranja. Medijan vremena do pojave prve tekuće stolice bilo je 11 dana.

#### **Kombinirana terapija cetuksimabom nakon neuspjele citotoksične terapije koja je uključivala irinotekan**

Djelotvornost cetuksimaba u kombinaciji s irinotekanom bila je ispitivana u dva klinička ispitivanja. Bilo je uključeno ukupno 356 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom s ekspresijom epidermalnog faktora rasta (EGFR) nakon neuspjele citotoksične terapije koja je uključivala irinotekan, a kod kojih je procjena općeg stanja po Karnofsky skali iznosila najmanje 60, iako je kod većine bila ≥80.

EMR 62 202-007: U ovom randomiziranom kliničkom ispitivanju uspoređivala se kombinacija cetuksimaba i irinotekana (218 bolesnika) s monoterapijom cetuksimaba (111 bolesnika).

IMCL CP02-9923: U ovom otvorenom kliničkom ispitivanju s jednim krakom ispitivala se primjena kombinirane terapije u 138 bolesnika.

Podaci djelotvornosti iz ovih ispitivanja sažeto su prikazani na donjoj tabeli:

Ispitivanje	N	ORR		DCR		PFS (mjeseci)		OS (mjeseci)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Srednji	95% CI	Srednji	95% CI
<b>Cetuksimab+ Irinotekan</b>									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
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
<b>Cetuksimab</b>									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

CI = interval pouzdanosti, DCR = stopa kontrole bolesti (bolesnici s potpunim odgovorom, djelomičnim odgovorom ili stabilna bolest minimalno 6 sedmica), ORR = stopa objektivnoga odgovora (bolesnici s potpunim odgovorom ili djelomičnim odgovorom), OS = ukupno vrijeme preživljavanja, PFS = preživljavanje bez progresije bolesti

Djelotvornost kombinacije cetuksimaba i irinotekana bila je veća u odnosu na djelotvornost monoterapije cetuksimabom u pogledu stope objektivnog odgovora (ORR), stope kontrole bolesti (DCR) i preživljavanja bez progresije bolesti (PFS). U randomiziranom kliničkom ispitivanju nisu pokazani učinci na ukupno preživljavanje (omjer hazarda 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> irinotekana u obliku 30-minutne intravenske infuzije svaka tri sedmica, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 157 L/m<sup>2</sup>.

*In vitro*, vezanje za proteine plazme iznosilo je 65% za irinotekan i 95% za SN-38. Biotransformacija Ispitivanja metabolizma i ravnoteže mase s lijekom označenim s <sup>14</sup>C pokazala su da se više od 50% doze irinotekana primijenjene intravenski izlučuje u nepromijenjenom obliku i to 33% u stolici uglavnom putem žuči i 22% u mokraći.

Identificirana su dva metabolička puta (svaki obuhvaća 12% doze):

- hidroliza pomoću karboksilesteraza kojom nastaje aktivni metabolit SN-38 koji se uglavnom izlučuje glukuronidacijom te žučnom i bubrežnom ekskrecijom (manje od 0,5% doze irinotekana). SN-38 glukuronid se vjerojatno nakon toga hidrolizira u crijevu;
- oksidacija ovisna o enzimu 3A citohroma P450 prilikom kod koje dolazi do otvaranja vanjskog piperidinskog prstena te stvaranja APC (derivata aminopentanoične kiseline) i NPC (primarnog aminskog derivata) (vidjeti dio 4.5.).

Nepromijenjeni irinotekan glavni je entitet prisutan u plazmi, zatim APC, SN-38 glukuronid i SN-38. Samo SN-38 ima značajnu citotoksičnu aktivnost.

### Eliminacija

U kliničkom ispitivanju faze I koje je obuhvaćalo 60 bolesnika koji su dobivali 100-750 mg/m<sup>2</sup> irinotekana u obliku 30-minutne intravenske infuzije, irinotekan je pokazao dvofazni ili trofazni profil izlučivanja. Srednji klirens plazme bio je 15 l/h/m<sup>2</sup>. 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 13,8h.

U bolesnika s bilirubinemijom, s bilirubinom 1,5 do 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, klirens irinotekana snižen je za oko 40%. U tih bolesnika irinotekan primijenjen u dozi od 200 mg/m<sup>2</sup> dovodi do plazmatskih koncentracija lijeka koje su slične onima koje su zabilježene pri dozi od 350 mg/m<sup>2</sup> u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

### Linearnost/nelinearnost

Populacijske analize farmakokinetike irinotekana obavljene su na 148 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su liječeni različitim shemama doziranja i s različitim dozama u ispitivanjima faze II. Farmakokinetički parametri procijenjeni na modelu tri odjeljka bili su slični onima koji su zabilježeni u ispitivanjima faze I. Sva ispitivanja su pokazala da se izloženost irinotekanu (CPT-11) i SN-38 proporcionalno povećava s primijenjenom dozom CPT-11; njihova farmakokinetika neovisna je o broju prethodnih ciklusa i shemi doziranja.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Intenzitet glavnih toksičnih učinaka povezanih s primjenom lijeka Irinotecan Kabi (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.

#### Bolesnici sa smanjenom aktivnosti UGT1A1:

Uridindifosfat glukuronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1) uključena je u metaboličku deaktivaciju SN-38, aktivnog metabolita irinotekana u neaktivni glukuronid SN-38 (SN-38G). Gen za UGT1A1 vrlo je polimorfan, što rezultira različitim metaboličkim kapacitetom među pojedincima. Najspecifičnije UGT1A1 genetske varijante su UGT1A1\*28 i UGT1A1\*6. Ove varijante i drugi kongenitalni nedostaci u ekspresiji UGT1A1 (kao što su Gilbertov i Crigler-Najjarov sindrom) povezani su sa smanjenom aktivnošću ovog enzima.

Pacijenti koji su slabi UGT1A1 metabolizatori (npr. homozigotni za varijante UGT1A1\*28 ili \*6) imaju povećan rizik od ozbiljnih nuspojava kao što su neutropenija i dijareja nakon primjene irinotekana, kao posljedica nakupljanja SN-38.

Prema podacima iz nekoliko meta-analiza, rizik je veći za pacijente koji primaju dozu irinotekana >180 mg/m<sup>2</sup> (vidjeti dio 4.4.).

Kako bi se identificirali pacijenti s povećanim rizikom od teške neutropenije i dijareje, može se koristiti genotipizacija UGT1A1. Homozigotni UGT1A1\*28 javlja se s učestalošću od 8-20% u europskoj, afričkoj, latino i populaciji bliskog istoka.

Varijanta \*6 gotovo je odsutna u tim populacijama. U istočnoazijskom stanovništvu učestalost \*28/\*28 je oko 1-4%, 3-8% za\*6/\*28 i 2-6% za \*6/\*6. U populaciji srednje i južne Azije učestalost \*28/\*28 je oko 17%, 4% za \*6/\*28 i 0,2% za \*6/\*6.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

Međutim, u Amesovom testu nisu pokazali nikakav mutageni potencijal.

U štakora koji su primali maksimalnu dozu od 150 mg/m<sup>2</sup> (koja je manja od polovice preporučene doze za ljude) jedanput sedmice u trajanju od 13 sedmica, nije zapažena pojava tumora povezana s terapijom 91 sedmic nakon završetka primjene.

Toksičnost jedne doze i ponovljenih doza lijeka Irinotecan Kabi ispitivana je u miševa, štakora i pasa. Glavni toksični učinci zapaženi su na hematopoetskom i limfatičkom sistemu. U pasa je zabilježena pojava kasnog proljeva, koja je bila povezana s atrofijom i fokalnom nekrozom crijevne mukoze. U pasa je također zabilježena alopecija.

Težina ovih učinaka bila je ovisna o dozi i reverzibilna.

#### Reprodukcija

Irinotekan je pokazao teratogene učinke kod štakora i zečeva u dozama nižim od terapijskih doza koje se primjenjuju u ljudi. Mladunci liječenih štakora s vanjskim abnormalnostima pokazivali su smanjenu plodnost. Isto nije primijećeno u morfološki zdravih mladunaca. U skotnih štakora primijećena je smanjena težina placente, a u mladunaca smanjena fetalna vijabilnost te povećana abnormalnost u ponašanju.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

Sorbitol (E420);

Mliječna kiselina (E270);

Natrijum-hidroksid (E524) (za podešavanje pH);

Voda za injekcije.

## 6.2 Inkompatibilnost

Ne postoje poznati slučajevi inkompatibilnosti.

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u odjeljku 6.6.

## 6.3 Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrijebiti odmah.

Rok upotrebe nakon razblaženja: Fizička i hemijska stabilnost razblaženog proizvoda je pokazana u toku 24 h na temperaturi do 25°C i 48 h na temperaturi od 2 do 8°C. S mikrobiološkog stanovišta, proizvod treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vrijeme i uvjeti skladištenja su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 h na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se razblaživanje ne izvodi pod kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

## 6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Lijek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetla.

Za uvjete čuvanja nakon razblaživanja lijeka, vidjeti odjeljak 6.3

## 6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

*Irinotecan Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x2 mL, (40 mg / 2 mL):*

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla (hidrolitičke otpornosti tp I) zapremine 6 mL, smeđe boje, zatvorene čepom (20 mm) od hlorbutil gume i obložen fluoropolimerom i aluminijskim prstenom (20 mm). Preko aluminijskog prstena nalazi se flip-off polipropilenska kapica. Bočica sadrži 2 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 2 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lijek.

*Irinotecan Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x5 mL, (100 mg / 5 mL):*

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla (hidrolitičke otpornosti tp I) zapremine 6 mL, smeđe boje, zatvorene čepom (20 mm) od hlorbutil gume i obložen fluoropolimerom i aluminijskim prstenom (20 mm). Preko aluminijskog prstena nalazi se flip-off polipropilenska kapica. Bočica sadrži 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa 5 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lijek.

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

### *Rukovanje*

Obavezna je pažljiva priprema i rukovanje lijekom Irinotecan Kabi, kao i s drugim antineoplastičnim lijekovima. Potrebno je pri tome koristiti zaštitne naočare, masku i rukavice.

U slučaju da lijek Irinotecan Kabi rastvor ili rastvor za infuziju dođe u kontakta s kožom, zahvaćenu površinu treba smjesta temeljno oprati sapunom i vodom. U slučaju da lijek Irinotecan Kabi, rastvor ili rastvor za infuziju dođe u kontakt sa sluznicom, zahvaćenu površinu treba smjesta temeljno isprati vodom.

### *Priprema za primjenu intravenske infuzije*

Kao i kod drugih lijekova za injekcionu primjenu, lijek Irinotecan Kabi rastvor treba pripremiti pod aseptičkim uvjetima (vidjeti odjeljak 6.3).

### *Uputstvo za rastvaranje*

Lijek Irinotecan Kabi hidrohlorid koncentrat za rastvor za infuziju namijenjen je za intravensku infuziju tek nakon razblaživanja prije primjene u preporučenim rastvaračima, ili 0,9% rastvor natrijum hlorida za

infuziju ili 5% rastvor glukoze za infuziju. Razblaživanje lijeka se vrši u aseptičnim uvjetima na sljedeći način: iz bočice s lijekom se povlači potrebna zapremina lijeka Irinotecan Kabi koncentrata za rastvor za infuziju pomoću građuiranog šprica i ubrizgava u infuzionu kesu ili bocu od 250 mL. Pripremljeni infuzioni rastvor se dobro promiješa ručno, kružnim pokretima

Finalni rastvor je bistar, bezbojan do slabo žut i bez vidljivih čestica

Ako se primijeti bilo kakav precipitat (talog) u bočici poslije rastvaranja, proizvod treba ukloniti u skladu sa standardnim postupcima za citotoksična sredstva.

#### *Uputstva za zaštitu za pripremu irinotekan rastvora za infuziju*

7. Koristiti zaštitnu komoru i nositi zaštitne rukavice, kao i zaštitnu haljinu. Ako ne postoji zaštitna komora treba koristiti masku za usta i zaštitne naočare.
8. Otvoreno pakovanje, kao što su bočice, infuzione boce i upotrebljene kanile, špricevi, kateteri, cijevi i ostaci citostatika, smatraju se opasnim otpad i odlažu se u skladu s lokalnim uputstvima za rukovanje OPASNIM OTPADOM.
9. Pratite dole navedene instrukcije u slučaju prosipanja:
  - nosite zaštitna odjeća
  - polomljeno staklo treba sakupljati i odlagati u posudu za OPASNI OTPAD
  - kontaminirane površine treba pravilno ispirati s velikom količinom hladne vode
  - isprane površine tada treba temeljno obrisati, a materijale koji se koriste za brisanje treba ukloniti kao OPASAN OTPAD
10. U slučaju kontakta irinotekana s kožom, površinu treba isprati s mnogo tekuće vode, a zatim oprati sapunom i vodom. U slučaju kontakta sa sluzokožom, površinu temeljno oprati s vodom. Ako imate bilo kakav osjećaj neugodnosti, obratite se ljekaru.
11. U slučaju kontakta irinotekana s očima, temeljito ih isprati s puno vode. Odmah se obratite oftalmologu.

#### *Odlaganje*

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu s važećim propisima.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36, A-8050 Graz, Austrija

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53,  
61169, Friedberg  
Njemačka

#### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Amicus Pharma d.o.o.  
Fra Anđela Zvizdovića 1, 71 000 Sarajevo, BiH

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

Irinotecan Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x2 mL, (40 mg / 2 mL): 04-07.3-1-4818/21 od 03.05.2022. god

Irinotecan Kabi, koncentrat za rastvor za infuziju, 1x5 mL, (100 mg / 5 mL): 04-07.3-1-4817/21 od

03.05.2022. god

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**  
03.07.2023.god