

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irinotekan Accord 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg irinotekanijevega klorida trihidrata, kar ustreza 17,33 mg irinotekana.

Ena 2-ml viala vsebuje 40 mg irinotekanijevega klorida trihidrata (40 mg/2 ml)

Ena 5-ml viala vsebuje 100 mg irinotekanijevega klorida trihidrata (100 mg/5 ml)

Ena 15-ml viala vsebuje 300 mg irinotekanijevega klorida trihidrata (300 mg/15 ml)

Ena 25-ml viala vsebuje 500 mg irinotekanijevega klorida trihidrata (500 mg/25 ml)

Ena 50-ml viala vsebuje 1000 mg irinotekanijevega klorida trihidrata (1000 mg/50 ml)

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En mililiter vsebuje 45 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, blede rumena raztopina, v kateri skoraj ni delcev. Vrednost pH je v razponu od približno 3,0 do 3,8 in osmolalnost v razponu od približno 270 do 330 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Irinotekan Accord 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (kratko ime: Irinotekan Accord) je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim kolorektalnim rakom:

- v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinsko kislino pri bolnikih brez predhodne kemoterapije za napredovalo bolezen;
- kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih uveljavljen režim zdravljenja s 5-fluorouracilom ni uspel.

Kombinacija zdravila Irinotekan Accord in cetuksimaba je indicirana za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z nemutiranim (»wild type«) genom RAS in z izraženimi receptorji za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), ki se pred tem še niso zdravili zaradi metastatske bolezni ali je bilo citotoksično zdravljenje, ki je vsebovalo irinotekan, neuspešno (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila Irinotekan Accord in 5-fluorouracila, folinske kisline in bevacizumaba je indicirana za začetno zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom kolona ali rektuma.

Kombinacija zdravila Irinotekan Accord in kapecitabina, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirana kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Samo za odrasle. Raztopino zdravila je treba infundirati v periferno ali centralno veno.

Priporočeno odmerjanje

Kot monoterapija (za predhodno zdravljene bolnike):

Priporočeni odmerek zdravila Irinotekan Accord je 350 mg/m², infundiranega v veno v 30- do 90-minutnem obdobju vsake tri tedne (glejte poglavji 4.4 ter 6.6).

Kot kombinirana terapija (za bolnike, ki še niso bili zdravljeni):

Varnost in učinkovitost zdravila Irinotekan Accord v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5FU) in folinsko kislino (FA) so ocenili po naslednji shemi (glejte poglavje 5.1).

- Zdravilo Irinotekan Accord ter 5FU/FA po shemi vsaka 2 tedna

Priporočeni odmerek zdravila Irinotekan Accord je 180 mg/m², uporabljen enkrat vsaka 2 tedna kot intravenska infuzija, ki traja 30 do 90 minut, ki ji sledi infundiranje folinske kisline in 5-fluorouracila.

Za sočasno odmerjanje in način uporabe cetuksimaba glejte povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

Običajno se uporablja enak odmerek irinotekana kot v zadnjih ciklih režima pred vključitvijo irinotekana. Irinotekan se sme uporabiti šele 1 uro po končanem infundiranju cetuksimaba.

Za sočasno odmerjanje in način uporabe bevacizumaba glejte povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba.

Za sočasno odmerjanje in način uporabe kapecitabina glejte poglavje 5.1 in ustrezna poglavja v povzetku glavnih značilnosti kapecitabina.

Prilagajanje odmerjanja

Zdravilo Irinotekan Accord se sme uporabljati ko se vsi neželeni učinki ustrezno ublažijo do stopnje 0 ali 1 po lestvici NCI-CTC (Merila pogostih toksičnosti Nacionalnega inštituta za rakava obolenja (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*)) in ko je z zdravljenjem povezana driska povsem odpravljena.

Na začetku naslednjega zdravljenja z infundiranjem je treba odmerek zdravila Irinotekan Accord in 5FU, če je primerno, zmanjšati v skladu z najhujšo stopnjo neželenih učinkov, ki so se pojavili pri predhodnem infundiranju. Zdravljenje je treba zamakniti za 1 do 2 tedna, da se omogoči okrevanje od neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem.

Če se pojavijo naslednji neželeni učinki je treba odmerek zdravila Irinotekan Accord in/ali 5FU zmanjšati za 15 do 20 %, kadar je to primerno:

- hematološka toksičnost (nevtropenija 4. stopnje, febrilna nevtropenija (nevtropenija 3. do 4. stopnje in zvišana telesna temperatura 2. do 4. stopnje), trombocitopenija in levkopenija (4. stopnje));
- nehematološka toksičnost (3. do 4. stopnje).

Upoštevati je treba priporočila za prilagoditve odmerjanja cetuksimaba pri uporabi v kombinaciji z irinotekanom v skladu s povzetkom glavnih značilnosti tega zdravila.

Za ukrepe, ki jih je treba izvesti ob neželenih učinkih zaradi bevacizumaba, glejte povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba.

Za bolnike, stare 65 let ali več, se pri uporabi kombinacije s kapecitabinom priporoča začetni zmanjšani odmerek kapecitabina na 800 mg/m² dvakrat na dan (glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina). Glejte tudi priporočila za prilagajanje odmerjanja v primeru kombiniranega režima, ki so navedena v povzetku glavnih značilnosti kapecitabina.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Irinotekan Accord je treba nadaljevati, do objektivnega napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

Posebne populacije

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri monoterapiji: Pri bolnikih s statusom sposobnosti ≤ 2 je treba začetni odmerek zdravila Irinotekan Accord določiti na podlagi ravni bilirubina v krvi [do 3-kratne zgornje meje normalne vrednosti (ZMN)]. Pri bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom, večjim od 50 %, se očistek irinotekana zmanjša (glejte poglavje 5.2), zato se tveganje hepatotoksičnosti poveča in je treba pri tej skupini bolnikov enkrat na teden opraviti celotno krvno sliko.

- Pri bolnikih, pri katerih je raven bilirubina do 1,5-krat višja od ZMN, je priporočeni odmerek zdravila Irinotekan Accord 350 mg/m².
- Pri bolnikih, pri katerih je raven bilirubina od 1,5- do 3,0-krat višja od ZMN, je priporočeni odmerek zdravila Irinotekan Accord 200 mg/m².
- Bolnikov, pri katerih je raven bilirubina več kot 3-krat višja od ZMN, se z zdravilom Irinotekan Accord ne sme zdraviti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter, ki prejemajo zdravilo Irinotekan Accord v kombinaciji z drugim zdravilom, ni.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic uporaba zdravila Irinotekan Accord ni priporočljiva, saj študije pri tej populaciji bolnikov niso bile opravljene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki

Specifičnih farmakokinetičnih študij pri starejših bolnikih niso opravili. Vendar je pri določanju odmerka pri tej populaciji bolnikov potrebna previdnost zaradi večje pogostnosti oslabljenih bioloških funkcij. To skupino bolnikov je treba pozorneje spremljati (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Irinotekan Accord pri otrocih še nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Previdnostni ukrepi, potrebni pri rokovanju z zdravilom ali pri dajanju zdravila

Zdravilo Irinotekan Accord je citotoksično. Za informacije glede redčenja in posebne previdnostne ukrepe za odstranjevanje zdravila in rokovanje z njim glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Kronična vnetna črevesna bolezen in/ali obstrukcija črevesja (glejte poglavje 4.4).
- Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Dojenje (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Raven bilirubina, ki več kot trikrat presega zgornjo mejo normalnega območja (glejte poglavje 4.4).
- Huda odpoved delovanja kostnega mozga.
- Status zmogljivosti po SZO > 2.
- Sočasna uporaba šentjanževke (glejte poglavje 4.5).
- Živa oslABLjena cepiva (glejte poglavje 4.5).

Za dodatne kontraindikacije cetuksimaba ali bevacizumaba ali kapecitabina glejte povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Irinotekan Accord se sme uporabljati le v specializiranih oddelkih za dajanje citotoksične kemoterapije in pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za dajanje onkološke kemoterapije.

Glede na naravo in pogostnost neželenih učinkov se lahko zdravilo Irinotekan Accord predpiše v spodaj navedenih primerih le po pretehtanju pričakovanih koristi zdravljenja v primerjavi z možnimi tveganji:

- pri bolnikih z dejavnikom tveganja zlasti tistih, ki imajo status zmogljivosti po SZO = 2
- v posamičnih redkih primerih, ko je malo verjetno, da bo bolnik upošteval priporočila za obvladovanje neželenih učinkov (kot je takojšnje in daljše jemanje zdravil proti driski in sočasno izdatno pitje tekočin ob pojavu pozne driske). Za takšne bolnike se priporoča strog bolnišnični nadzor.

Kadar se zdravilo Irinotekan Accord uporablja kot samostojno zdravilo, se običajna uporablja v shemi odmerjanja vsake 3 tedne. Pri bolnikih, kjer je potrebno natančnejše spremljanje zdravljenja ali so posebej izpostavljeni tveganju za hudo nevtropenijo, lahko pride v poštev tedenska shema odmerjanja (glejte poglavje 5.1).

Pozna driska

Bolniki morajo biti seznanjeni s tveganjem za pozno drisko, ki se lahko pojavi več kot 24 ur po uporabi zdravila Irinotekan Accord, in kadar koli pred naslednjim ciklom. Pri monoterapiji je bila mediana časa do pojava prvega tekočega blata 5. dan po infundiranju zdravila Irinotekan Accord. Bolniki morajo o tem pojavu hitro obvestiti zdravnika in takoj začeti z ustreznim zdravljenjem.

Tveganje za pojav driske je večje pri bolnikih, ki so bili predhodno obsevani v predelu trebuha ali medenice, pri bolnikih s hiperlevkocitozo pred začetkom zdravljenja, pri tistih s statusom zmogljivosti

≥ 2 in pri ženskah. Nepravilno zdravljena driska je lahko smrtno nevarna, zlasti če ima bolnik hkrati nevtropenijo.

Ob pojavu prvega tekočega blata mora bolnik takoj začeti s pitjem velike količine napitkov, ki vsebujejo elektrolite, in takoj začeti ustrezno antidiaroično zdravljenje. To antidiaroično zdravljenje mu bodo predpisali na oddelku, kjer prejema zdravilo Irinotekan Accord. Po odpustu iz bolnišnice morajo bolniki dobiti predpisana zdravila, tako da lahko začnejo drisko zdraviti takoj, ko se pojavi. Poleg tega morajo o pojavu driske, ko/če se pojavi, obvestiti zdravnika ali oddelek, kjer prejemajo zdravilo Irinotekan Accord.

Trenutno priporočeno antidiaroično zdravljenje obsega velike odmerke loperamida (4 mg kot prvi odmerek, nato po 2 mg na vsaki 2 uri). Zdravljenje se mora nadaljevati še 12 ur po zadnjem tekočem blatu in se ga ne sme spreminjati. V nobenem primeru se ne sme uporabljati loperamida v teh odmerkih dlje kot 48 zaporednih ur zaradi nevarnosti paralitičnega ileusa, pa tudi ne manj kot 12 ur.

Če je driska povezana s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³), je treba poleg antidiaroičnega zdravljenja uvesti še profilaktično zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom.

Poleg antibiotičnega zdravljenja je za obvladovanje driske priporočljiva hospitalizacija v naslednjih primerih:

- driska, ki jo spremlja povišana telesna temperatura;
- huda driska (zaradi katere je potrebna intravenska hidracija);
- driska, ki traja več kot 48 ur od uvedbe zdravljenja z velikimi odmerki loperamida.

Loperamida se ne sme uporabljati profilaktično, niti pri bolnikih, pri katerih se je v prejšnjih ciklih pojavila pozna driska.

Bolnikom, ki so imeli hudo drisko, je v naslednjih ciklih priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

V kliničnih študijah je bila pogostnost nevtropenije 3. in 4. stopnje po NCI CTC značilno večja pri bolnikih, ki so bili predhodno obsevani v predelu trebuha/medenice, kot pri tistih, pri katerih zdravljenje ni vključevalo obsevanja. Tudi pri bolnikih z izhodiščnimi serumskimi koncentracijami skupnega bilirubina 1,0 mg/dl ali več je verjetnost nevtropenije 3. ali 4. stopnje v prvem ciklu značilno večja kot pri bolnikih s koncentracijami bilirubina manjšimi od 1,0 mg/dl.

Med zdravljenjem z zdravilom Irinotekan Accord se priporoča tedensko spremljanje celotne krvne slike. Bolniki morajo poznati tveganje za nevtropenijo in pomen zvišane telesne temperature. Febrilno nevtropenijo (temperatura > 38 °C in število nevtrofilcev ≤ 1000 celic/mm³) je treba nujno zdraviti v bolnišnici z intravenskim antibiotikom širokega spektra.

Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do hudih hematoloških učinkov, se priporoča zmanjšanje odmerka pri nadaljnjem dajanju (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo drisko je povečano tveganje za okužbe in hematološko toksičnost. Pri bolnikih s hudo drisko moramo pregledati celotno krvno sliko.

Okvarjeno delovanje jeter

Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim ciklom je treba opraviti teste jetrnih funkcij.

Pri bolnikih, ki imajo bilirubin v območju med 1,5 in 3-kratno ZMN je treba tedensko spremljati celotno krvno sliko zaradi zmanjšane očistka irinotekana (glejte poglavje 5.2) in s tem povečanega tveganja za hematološko toksičnost pri tej populaciji bolnikov. Irinotekana se ne sme dajati bolnikom z bilirubinom nad 3-kratno ZMN (glejte poglavje 4.3).

Navzea in bruhanje

Pred vsakim zdravljenjem z zdravilom Irinotekan Accord je priporočljiva profilaktična uporaba antiemetikov. O navzei in bruhanju so pogosto poročali. Bolnike, ki bruhamo in imajo sočasno pozno drisko, je treba čimprej sprejeti na bolnišnično zdravljenje.

Akutni holinergični sindrom

V primeru pojava akutnega holinergičnega sindroma (definiran kot zgodnja driska in različni drugi znaki in simptomi, kot so znojenje, trebušni krči, mioza in slinjenje), je treba uporabiti atropinijev sulfat (250 mikrogramov, subkutano), razen če je klinično kontraindiciran (glejte poglavje 4.8).

Te simptome je možno opaziti med infundiranjem irinotekana ali takoj po tem. Velja, da so povezani z antiholinesterazno aktivnostjo izhodiščne spojine irinotekana in se pogosteje pričakuje pri večjih odmerkih irinotekana.

Pri bolnikih z astmo je potrebna previdnost. Za bolnike, ki so imeli akutni in hud holinergični sindrom, se pri naslednjih odmerkih zdravila Irinotekan Accord priporoča profilaktična uporaba atropinijevega sulfata.

Bolezni dihal

Intersticijska pljučna bolezen, ki se kaže v obliki pljučnih infiltratov, se občasno pojavlja med zdravljenjem z irinotekanom in je lahko smrtna. Možni dejavniki tveganja za razvoj intersticijske pljučne bolezni obsegajo uporabo toksičnih zdravil za pljuča, obsevanje in uporabo kolonije stimulirajočih faktorjev.

Bolnike z dejavniki tveganja je treba pred in med zdravljenjem z irinotekanom skrbno spremljati glede pojava respiratornih simptomov.

Ekstravazacija

Čeprav irinotekan ni znan kot vezikant, je potrebna previdnost, da preprečite ekstravazacijo in spremljati mesto infundiranja zaradi znakov vnetja. Če pride do ekstravazacije, je priporočljivo izpiranje mesta in uporaba ledu.

Starejši bolniki

Zaradi pogosteje zmanjšanih bioloških funkcij, zlasti delovanja jeter, je pri starejših bolnikih potrebna previdnost pri odmerjanju zdravila Irinotekan Accord pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Kronična vnetna črevesna bolezen in/ali obstrukcija črevesja

Bolniki ne smejo prejeti zdravila Irinotekan Accord, dokler obstrukcija črevesa ni odpravljena (glejte poglavje 4.3).

Delovanje ledvic

Opazili so povečane vrednosti kreatinina v serumu in sečnine v krvi. Pojavili so se primeri akutne ledvične odpovedi. Ti dogodki se običajno pripisujejo zapletom zaradi okužbe ali dehidracije,

povezane z navzeo, bruhanjem ali drisko. V redkih primerih so poročali tudi o ledvični disfunkciji zaradi sindroma tumorske lize.

Obsevanje

Pri bolnikih, ki so se že bili obsevani v predelu medenice/trebuha, je tveganje za mielosupresijo po dajanju irinotekana večje. Zdravniki morajo biti previdni pri zdravljenju bolnikov, ki so bili predhodno obširno obsevani z (npr. obsevanega > 25 % kostnega mozga v 6 tednih pred začetkom zdravljenja z irinotekanom). Pri tej populaciji bo morda treba prilagoditi odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Srčne bolezni

Predvsem pri bolnikih z boleznijo srca, drugimi znanimi tveganji za bolezen srca ali predhodnimi citotoksičnimi kemoterapijami so pri zdravljenju z irinotekanom opazili miokardne ishemične dogodke (glejte poglavje 4.8)

Posledično je treba bolnike z znanimi dejavniki tveganja skrbno spremljati in uvesti ukrepe za zmanjšanje njihovih spremenljivih dejavnikov tveganja (npr. kajenje, hipertenzija, hiperlipidemija).

Žilne bolezni

Irinotekan so redko povezovali s trombemboličnimi dogodki (pljučna embolija, venska tromboza in arterijska trombembolija) pri bolnikih z več dejavniki tveganja poleg osnovne novotvorbe.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo UGT1A1, kot so bolniki z Gilbertovim sindromom (npr. bolniki, ki so homozigotni za variaciji UGT1A1*28 ali *6), po zdravljenju z irinotekanom obstaja povečano tveganje za hudo nevtropenijo in drisko. Tveganje se povečuje z odmerkom irinotekana. Čeprav točno zmanjšanje začetnega odmerka ni bilo določeno, je treba o zmanjšanem začetnem odmerku irinotekana razmisliti pri bolnikih, ki slabo presnavljajo UGT1A1, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo odmerke, večje od 180 mg/m², ali pri krhkih bolnikih. Pri tej populaciji bolnikov je treba razmisliti o ustreznih kliničnih smernicah za zmanjšanje odmerka. Nadaljnji odmerki se lahko povečajo na podlagi tolerance do zdravljenja posameznega bolnika. Za prepoznavanje bolnikov s povečanim tveganjem za hudo nevtropenijo in drisko se lahko uporabi genotipizacija UGT1A1, čeprav je klinična uporabnost genotipizacije pred zdravljenjem nejasna, saj polimorfizem UGT1A1 ne povzroča vseh toksičnih učinkov, ki so jih opazili pri zdravljenju z irinotekanom (glejte poglavje 5.2).

Drugo

Pri bolnikih, ki so imeli epizode dehidracije v povezavi z drisko in/ali bruhanjem ali sepsom, so zabeležili občasne primere ledvične insuficience, hipotenzije ali cirkulatorne odpovedi.

Sočasna uporaba irinotekana in močnega zaviralca (npr. ketokonazola) ali induktorja (npr. rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, apalutamida) CYP3A4 lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Kontracepcija pri ženskah v rodni dobi/moških:

Zaradi morebitne genotoksičnosti ženskim bolnicam v rodni dobi priporočajte uporabo visoko učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku irinotekana.

Zaradi morebitne genotoksičnosti moškim bolnikom s partnerkami v rodni dobi priporočajte uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku irinotekana (glejte poglavje 4.6).

Dojenje

Zaradi možnih neželenih učinkov pri dojenčkih je treba z dojenjem med zdravljenjem z zdravilom Irinotekan Accord prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Opozorila glede pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje sorbitol (glejte poglavje 2). Sorbitol je vir fruktoze. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno.

Pri dojenčkih in majhnih otrocih (mlajših od 2 let) morda še ni diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo. Zdravila, ki vsebujejo fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožajoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana, razen če so klinično nujno potrebna in če na voljo ni druge alternative.

Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)

Šentjanževka: znižanje plazemskih ravni aktivnega presnovka irinotekana, SN-38. V majhni farmakokinetični študiji (n = 5), v kateri so irinotekan v odmerku 350 mg/m² uporabili sočasno z 900 mg šentjanževke (*Hypericum perforatum*), so ugotovili 42 % znižanje plazemske koncentracije aktivnega presnovka irinotekana, SN-38. Zato se šentjanževka ne sme uporabljati skupaj z irinotekanom.

Živa oslabljena cepiva (npr. cepivo proti rumeni mrzlici): tveganje za generalizirano reakcijo na cepivo, z možnim smrtnim izidom. Sočasna uporaba je kontraindicirana med zdravljenjem z irinotekanom in še 6 mesecev po prenehanju kemoterapije. Mrtva ali inaktivirana cepiva se lahko uporabijo, vendar je odziv na taka cepiva lahko zmanjšan.

Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4)

Sočasno dajanje irinotekana z močnimi zaviralci ali induktorji citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko spremeni presnovo irinotekana in se zato odsvetuje (glejte poglavje 4.4):

Zdravila, ki so močni induktorji CYP3A4 in/ali UGT1A1 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ali apalutamid)

Tveganje za zmanjšano izpostavljenost irinotekanu, SN-38 in glukuronidu SN-38 ter zmanjšane farmakodinamične učinke. Več študij je pokazalo, da sočasno dajanje antikonvulzivnih zdravil, ki inducirajo CYP3A4, vodi do zmanjšane izpostavljenosti irinotekanu, SN-38 in glukuronidu SN-38 ter zmanjšanih farmakodinamičnih učinkov. Učinki takih antikonvulzivnih zdravil so se izražali z zmanjšanjem AUC SN-38 in SN-38G za 50 % ali več. Poleg indukcije encimov CYP3A4 lahko imata vlogo pri zmanjšanju izpostavljenosti irinotekanu in njegovim presnovkom tudi povečana glukuronidacija in povečano izločanje z žolcem. Dodatno pri fenitoinu: tveganje za poslabšanje konvulzij zaradi zmanjšanja absorpcije fenitoina v prebavilih zaradi citotoksičnih zdravil.

Močni zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, zaviralci proteaz, klaritromicin, eritromicin, telitromicin)

Študija je pokazala, da je sočasno dajanje ketokonazola povzročilo zmanjšanje AUC APC za 87 % in povečanje AUC SN-38 za 109 % v primerjavi z dajanjem samega irinotekana.

Zaviralci UGT1A1 (npr. atazanavir, ketokonazol, regorafenib)

Tveganje za povečano sistemsko izpostavljenost SN-38, aktivnemu presnovku irinotekana. Zdravniki morajo to upoštevati, če je kombinacija neizogibna.

Drugi zaviralci CYP3A4 (npr. krizotinib, idelalizib)

Tveganje za povečano toksičnost irinotekana zaradi zmanjšanja presnove irinotekana, ki jo povzročita krizotinib ali idelalizib.

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Antagonisti vitamina K: povečano tveganje za krvavitve in trombotične dogodke pri tumorskih boleznih. Če je indiciran antagonist vitamina K, je potrebno pogostejše spremljanje INR (internacionalno normaliziranega razmerja).

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

Imunosupresivna zdravila (npr. ciklosporin, takrolimus): povečana imunosupresija s tveganjem za proliferacijo limfocitov.

Blokatorji živčno-mišičnega prenosa: medsebojnega delovanja med irinotekanom in blokatorji živčno-mišičnega prenosa ne moremo izključiti. Ker ima zdravilo Irinotekan Accord antiholinesterazno delovanje, lahko zdravila z antiholinesteraznim delovanjem podaljšajo učinek živčno-mišične blokade suksametonija, živčno-mišična blokada nedepolarizirajočih zdravil pa se lahko izniči.

Druge kombinacije

5-fluorouracil/folinska kislina: sočasna uporaba 5-fluorouracila/folinske kisline v kombiniranem režimu ne spremeni farmakokinetike irinotekana.

Bevacizumab: rezultati študije, namenjene preučevanju medsebojnega delovanja zdravil, niso pokazali pomembnega vpliva bevacizumaba na farmakokinetiko irinotekana ali njegovega aktivnega presnovka SN-38. Vendar povečanja toksičnosti zaradi njihovih farmakoloških lastnosti ni mogoče izključiti.

Cetuksimab: ni dokazov, da bi cetuksimab vplival na varnostni profil irinotekana ali obratno.

Zdravila z delovanjem na novotvorbe (vključno s flucitozinom kot predzdravilom 5-fluorouracila)

Neželeni učinki irinotekana, kot je mielosupresija, se lahko poslabšajo zaradi drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe, ki imajo podoben profil neželenih učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija

Zaradi morebitne genotoksičnosti ženskim bolnicam v rodni dobi priporočajte uporabo visoko učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku irinotekana (glejte poglavje 4.4).

Zaradi morebitne genotoksičnosti moškim bolnikom s partnerkami v rodni dobi priporočajte uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku irinotekana (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatki o uporabi irinotekana pri nosečnicah so omejeni. Pokazalo se je, da je irinotekan pri živalih toksičen za zarodek in teratogen (glejte poglavje 5.3). Zato se irinotekan na podlagi študij na živalih in mehanizma delovanja ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Ženske v rodni dobi ne smejo prejeti irinotekana, dokler ne izključite nosečnosti. Če eden od partnerjev prejema irinotekan, se je treba nosečnosti izogibati.

Dojenje

Razpoložljivi podatki so omejeni, a kažejo na to, da se irinotekan in njegov presnovek izločata v materino mleko. Zato je treba v času zdravljenja z irinotekan dojenje prekiniti, saj obstaja možnost neželenih učinkov pri dojenčkih (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Plodnost

Ni podatkov o vplivu irinotekana na plodnost pri ljudeh. Pri živalih so dokumentirani neželeni učinki irinotekana na plodnost mladičev (glejte poglavje 5.3). **Pred zdravljenjem z zdravilom Irinotekan Accord razmislite o svetovanju bolnikom glede shranjevanja spolnih celic.**

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Irinotekan Accord ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na morebitno omotico ali motnje vida, ki se lahko pojavijo v 24 urah po uporabi zdravila Irinotekan Accord, in jim svetovati, da ne upravljajo vozil ali strojev, če se pojavijo ti simptomi.

4.8 Neželeni učinki

KLINIČNE ŠTUDIJE

Spodaj so predstavljene pogostnosti za izčrpno zbrane podatke, za neželene učinke iz študij metastatskega kolorektalnega raka. Pričakovati je, da bodo neželeni učinki pri drugih indikacijah podobni neželenim učinkom, o katerih so poročali pri kolorektalnem raku.

Najpogostejši ($\geq 1/10$) neželeni učinki irinotekana, ki omejujejo odmerek, so pozna driska (pojavi se več kot 24 ur po prejemanju) in bolezn krvi, vključno z nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo.

Nevtropenija je toksični učinek, ki omejuje odmerek. Nevtropenija je bila reverzibilna in ne kumulativna; mediana dni do najnižje točke je bila 8 dni, ne glede na uporabo v monoterapiji ali kombinirani terapiji.

Zelo pogosto so opazili hud prehodni akutni holinergični sindrom. Glavni ugotovljeni simptomi so bili zgodnja driska in različni drugi simptomi, kot so bolečine v trebuhu, znojenje, mioza in povečana salivacija, ki so se pojavili v prvih 24 urah po infundiranju irinotekana. Ti simptomi izginejo po uporabi atropina (glejte poglavje 4.4).

MONOTERAPIJA

O neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z dajanjem irinotekana, so poročali pri 765 bolnikih s priporočenim odmerkom 350 mg/m² v monoterapiji. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); zelo redki ($<1/10\ 000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, o katerih so poročali za irinotekan v monoterapiji (shema odmerjanja 350 mg/m ² vsake 3 tedne)		
Organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	Prednostni izraz
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	nevtropenija, anemija
	pogosti	trombocitopenija, febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	zelo pogosti	holinergični sindrom
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu
	pogosti	zaprtost
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija (reverzibilna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	vnetje sluznice, pireksija, astenija
Preiskave	pogosti	povečane vrednosti kreatinina v krvi, povečane vrednosti transaminaz (AST in ALT), povečane vrednosti bilirubina v krvi, povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi

Opis izbranih neželenih učinkov (monoterapija)

Hudo drisko so opazili pri 20 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladovanje driske. V ciklih, v katerih je bilo možno vrednotenje, je imelo hudo drisko 14 % bolnikov. Mediana časa do začetka prvega tekočega blata je bila 5 dni po infundiranju irinotekana.

Navzea in bruhanje sta bili hudi pri približno 10 % bolnikov, ki so se zdravili z antiemetiki.

Zaprtost so opazili pri manj kot 10 % bolnikov.

Nevtropenijo so opazili pri 78,7 % bolnikov, pri čemer je bila resna (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³) pri 22,6 % bolnikov. V ciklih, v katerih je bilo možno vrednotenje, je imelo 18 % število nevtrofilcev pod 1000 celic/mm³, vključno s 7,6 % s številom nevtrofilcev < 500 celic/mm³. Običajno je bilo popolno okrevanje doseženo do 22. dneva.

O **febrilni nevtropeniji** so poročali pri 6,2 % bolnikov in v 1,7 % ciklov.

Infekcije so se pojavile pri približno 10,3 % bolnikov (2,5 % ciklov) in so bile povezane s hudo nevtropenijo pri približno 5,3 % bolnikov (1,1 % ciklov); v 2 primerih so se končale s smrtjo.

O **anemiji** so poročali pri približno 58,7 % bolnikov (8 % z ravnmi hemoglobina < 8 g/dl in 0,9 % s hemoglobinom < 6,5 g/dl).

Trombocitopenija (< 100 000 celic/mm³) se je pojavila pri 7,4 % bolnikov in 1,8 % ciklov z 0,9 % s številom trombocitov ≤ 50 000 celic/mm³ in 0,2 % ciklov. Skoraj vsi bolniki so okrevali do 22 dneva.

Akutni holinergični sindrom

Hud prehodni akutni holinergični sindrom so opazili pri 9 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo.

Astenija je bila huda pri manj kot 10 % bolnikov, ki so prejeli monoterapijo. Vzročna povezava z irinotekanom še ni jasno potrjena. Pireksija brez prisotnosti okužbe in sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 12 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo.

Laboratorijske preiskave

Med monoterapijo so opazili prehodno blago do zmerno povečane ravni transaminaz (9,2 % bolnikov), alkalne fosfataze 8,1 % ali bilirubina (1,8 %) v serumu v odsotnosti progresivnih jetrnih metastaz.

Prehodno blago do zmerno povečane ravni kreatinina v serumu so opazili pri 7,3 % bolnikov.

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE

Neželeni učinki, podrobno razloženi v tem poglavju, se nanašajo na irinotekan. Ni dokazov, da cetuksimab vpliva na varnostni profil irinotekana ali obratno. Dodatni neželeni učinki, o katerih poročajo v kombinaciji s cetuksimabom, so tisti, ki se pričakujejo z cetuksimabom (kot je akneiformen dermatitis, 88 %). Za informacije o neželenih učinkih irinotekana v kombinaciji s cetuksimabom glejte tudi zadevni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Neželene reakcije na zdravilo, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom, poleg tistih, ki so jih opazili pri monoterapiji s kapecitabinom, ali pogosteje v okviru skupine v primerjavi z monoterapijo s kapecitabinom, vključujejo: *Zelo pogosti, vse stopnje neželenih reakcij na zdravilo:* tromboza/embolija; *Zelo pogosti, vse stopnje neželenih reakcij na zdravilo:* preobčutljivost, miokardna ishemija/infarkt; *Pogosti, neželene reakcije na zdravilo 3. in 4. stopnje:* febrilna nevtropenija. Za celotne informacije o neželenih učinkih kapecitabina glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.

Neželene reakcije 3. in 4. stopnje na zdravilo, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom, poleg tistih, ki so jih opazili pri monoterapiji s kapecitabinom, ali pogosteje v okviru skupine v primerjavi z monoterapijo s kapecitabinom, vključujejo: *Pogosti, neželene reakcije na zdravilo 3. in 4. stopnje:* nevtropenija, tromboza/embolija, hipertenzija in srčna ishemija/infarkt. Za celotne informacije o neželenih učinkih kapecitabina in bevacizumaba glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina in bevacizumaba.

Hipertenzija 3. stopnje je bilo glavno pomembno tveganje pri dodajanju bevacizumaba k bolusu irinotekana/5-FU/FA. S tem režimom so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo bolus irinotekana/5-FU/FA opazili tudi majhno povečanje neželenih učinkov kemoterapije 3./4. stopnje za drisko in levkopenijo. Za druge informacije o neželenih učinkih v kombinaciji z bevacizumabom glejte povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba.

Irinotekan so preučili v kombinaciji s 5-FU in FA za metastatski kolorektalni rak. Podatki o varnosti za neželene učinke iz kliničnih študij kažejo, da se pojavljajo zelo pogosto opaženi neželeni učinki 3. in 4. stopnje po NCI, ki so morebiti ali verjetno povezani, pri boleznih krvi in limfatičnega sistema, boleznih prebavil in boleznih kože in podkožja glede na organske sisteme po MedDRA.

O neželenih učinkih, naštetih v nadaljevanju, ki so morebiti ali verjetno povezani z uporabo irinotekana, so poročali pri 145 bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5 FU/FA, s shemo uporabe vsaka 2 tedna s priporočenimi odmerki 180 mg/m².

Neželeni učinki, o katerih so poročali za irinotekan v kombinirani terapiji (shema odmerjanja 180 mg/m ² vsaka 2 tedna)		
Organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	Prednostni izraz
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija, nevtropenija, anemija
	pogosti	febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	zelo pogosti	holinergični sindrom
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea
	pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtost
Preiskave	zelo pogosti	povečane vrednosti transaminaz (AST in ALT), povečana vrednost

		bilirubina v krvi, povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija (reverzibilna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	vnetje sluznice, astenija
	pogosti	pireksija

Opis izbranih neželenih učinkov (kombinirana terapija)

Hudo drisko so opazili pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladovanje driske. 3,9 % bolnikov je imelo v ciklih, ki jih je bilo možno oceniti, hudo drisko.

Opazili so nižjo pojavnost hude **navzee in bruhanja** (2,1 % oz. 2,8 % bolnikov).

Zaprto so pri irinotekanu in loperamidu opazili pri 3,4 % bolnikov.

Nevtropenijo so opazili pri 82,5 % bolnikov, pri čemer je bila resna (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³) pri 9,8 % bolnikov. V ciklih, v katerih je bilo možno vrednotenje, je imelo 67,3 % število nevtrofilcev pod 1000 celic/mm³, vključno s 2,7 % bolnikov s številom nevtrofilcev < 500 celic/mm³. Običajno je bilo popolno okrevanje doseženo v 7-8 dneh.

O **febrilni nevtropeniji** so poročali pri 3,4 % bolnikih in v 0,9 % ciklov.

Infekcije so se pojavile pri približno 2 % bolnikov (0,5 % ciklov) in so bile povezane s hudo nevtropenijo pri približno 2,1 % bolnikov (0,5 % ciklov); v 1 primeru so se končale s smrtjo.

O **anemiji** so poročali pri 97,2 % bolnikov (2,1 % z ravnmi hemoglobina < 8 g/dl).

Trombocitopenijo (< 100 000 celic/mm³) so opazili pri 32,6 % bolnikov in v 21,8 % ciklih. Hude trombocitopenije (< 50 000 celic/mm³) niso opazili.

Akutni holergerični sindrom

Hud prehodni akutni holergerični sindrom so opazili pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih s kombinirano terapijo.

Astenija je bila huda pri 6,2 % bolnikov, zdravljenih s kombinirano terapijo. Vzročne povezave s irinotekanom niso nedvoumno ugotovili.

Pireksija brez prisotnosti okužbe in sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 6,2 % bolnikov, zdravljenih s kombinirano terapijo.

Laboratorijske preiskave

Prehodno povečane serumske ravni (1. in 2. stopnje) SGOT so opazili pri 15 %, SGPT pri 11 %, alkalne fosfataze pri 11 % in bilirubina pri 10 % bolnikov v odsotnosti progresivnih jetrnih metastaz. Prehodne učinke 3. stopnje so opazili pri 0 %, 0 %, 0 % oz. 1 % bolnikov. Učinkov 4. stopnje niso opazili.

Zelo redko so poročali o povečanju amilaze in/ali lipaze.

Poročali so o redkih primerih hipokaliemije in hiponatriemije, večinoma povezano z drisko in bruhanjem.

DRUGI NEŽELENI UČINKI, O KATERIH SO POROČALI V KLINIČNIH ŠTUDIJAH S TEDENSKIM REŽIMOM ODMERJANJA IRINOTEKANA

V kliničnih študijah z irinotekanom so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, povezanih z zdravilom: bolečina, sepsa, anorektalna bolezen, okužba prebavil s kandido, hipomagneziemija, izpuščaj, kožni znaki, motnje hoje, zmedenost, glavobol, sinkopa, zardevanje, bradikardija, okužba sečil, bolečine v dojkah, povečane vrednosti gama-glutamyltransferaze, ekstrapazacija in sindrom tumorske lize, kardiovaskularne bolezni (angina pectoris, srčni zastoj, miokardni infarkt, miokardna ishemijska, periferna vaskularna bolezen, vaskularna bolezen) in tromboembolični dogodki (arterijska tromboza, možganski infarkt, cerebrovaskularni dogodek, globoka venska tromboza, periferna embolija, pljučna embolija, tromboflebitis, tromboza in nenadna smrt) (glejte poglavje 4.4).

NADZOR V OBDOBJU TRŽENJA

Pogostnosti iz nadzora v obdobju trženja niso znane (jih ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Prednostni izraz
Infekcijske in parazitske bolezni	Psevdomembranski kolitis, od katerih je bil

	eden bakteriološko dokumentiran (<i>Clostridium difficile</i>) sepsa glivične okužbe* virusne okužbe†
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija s protitelesi proti trombocitom
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	dehidracija (zaradi driske in bruhanja) hipovolemija
Bolezni živčevja	motnje govora, ki so na splošno prehodne narave, pri čemer so v nekaterih primerih dogodek pripisali holinergičnemu sindromu, ki so ga opazili med infuzijo irinotekana ali kmalu po njej parestezija nehoteno krčenje mišic
Srčne bolezni	hipertenzija (med infundiranjem ali po njem) kardiocirkulatorna odpoved‡
Žilne bolezni	hipotenzija‡
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	intersticijska pljučna bolezen, ki se kaže kot pljučna infiltracija, se med zdravljenjem z irinotekanom pojavi občasno; poročali so o zgodnjih učinkih, kot je dispneja (glejte poglavje 4.4) dispneja (glejte poglavje 4.4) kolcanje
Bolezni prebavil	obstrukcija črevesa ileus: poročali so tudi o primerih ileusa brez predhodnega kolitisa megakolon krvavitev v prebavila kolitis; v nekaterih primerih je prišlo do zapletov zaradi ulceracije, krvavitve, ileusa ali okužbe tiflitis ishemični kolitis ulcerozni kolitis simptomatsko ali asimptomatsko povečanje vrednosti encimov trebušne slinavke perforacija črevesa
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	steatohepatitis jetrna steatoza
Bolezni kože in podkožja	kožne reakcije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	krči
Bolezni sečil	ledvična okvara in akutna ledvična odpoved na splošno pri bolnikih, ki se okužijo in/ali so volumsko izčrpani zaradi hude toksičnosti za prebavila‡ ledvična insuficienca‡

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu infundiranja
Preiskave	zvečanje vrednosti amilaze zvečanje vrednosti lipaze hipokaliemija hiponatriemija, večinoma povezana z drisko in bruhanjem zelo redko so poročali o zvečanju vrednosti transaminaz (tj. AST in ALT) v odsotnosti progresivnih jetrnih metastaz

* Npr. pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, bronhopulmonalna aspergiloza, sistemska okužba s kandido.

† Npr. herpes zoster, gripa, reaktivacija hepatitisa B, kolitis, ki ga povzroča citomegalovirus.

‡ Pri bolnikih, ki so imeli epizode dehidracije, povezane z drisko in/ali bruhanjem ali sepsom, so opazili redke primere ledvične insuficience, hipotenzije ali kardiocirkulatorne odpovedi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Poročali so o prevelikem odmerjanju v odmerkih do približno dvakratne višine priporočenega terapevtskega odmerka, ki je lahko usodno. Najbolj značilna neželena učinka, o katerih so poročali, sta bila huda nevtropenija in huda driska.

Obvladovanje

Za zdravilo Irinotekan Accord ni znanega antidota. Za preprečitev dehidracije zaradi driske in za zdravljenje morebitnih zapletov z okužbami je treba vpeljati maksimalno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralec topoizomeraze I

oznaka ATC: L01CE02

Mehanizem delovanja

Eksperimentalni podatki

Irinotekan je polsintetični derivat kamptotecina. Je antineoplastično zdravilo, ki deluje kot specifični zaviralec DNK topoizomeraze I. V večini tkiv se s karboksilesterazo presnavlja v SN-38, ki na prečiščeno topoizomerazo I deluje močneje kot irinotekan in je proti več linijam mišjih in človeških tumorskih celic bolj citotoksičen kot irinotekan. Zavrtje DNA topoizomeraze I z irinotekanom ali SN-38 povzroči poškodbe enojne vijačnice DNA, ki blokirajo replikacijske vilice DNA in so odgovorne za citotoksični učinek. Ugotovili so, da je citotoksično delovanje časovno odvisno in specifično za fazo S.

In vitro je bilo ugotovljeno, da P-glikoprotein MDR ne prepozna pomembno irinotekana in SN-38 in da ta dva delujeta citotoksično proti celičnim linijam, odpornim proti doksorubicinu in vinblastinu.

Poleg tega ima irinotekan *in vivo* široko protitumorsko delovanje proti mišjim tumorskim modelom (pankreatični duktalni adenokarcinom P03, mamarni adenokarcinom MA16/C, adenokarcinoma kolona C38 in C51) in proti človeškim ksenotransplantatom (adenokarcinom kolona Co-4, mamarni adenokarcinom Mx-1, gastrična adenokarcinoma ST-15 in SC-16). Irinotekan deluje tudi proti tumorjem z izraženim P-glikoproteinom MDR (proti vinkristinu in doksorubicinu odporne levkemije P388).

Poleg protitumorskega delovanja je najpomembnejši farmakološki učinek irinotekana inhibicija acetilholinesteraze.

Klinični podatki

Pri kombiniranem zdravljenju prve izbire metastatskega kolorektalnega raka

Pri kombiniranem zdravljenju s folinsko kislino in 5-fluorouracilom

Študijo III. faze so opravili pri 385 predhodno nezdravljenih bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih bodisi po shemi vsaka 2 tedna (glejte poglavje 4.2) ali po tedenskem režimu. V 2-tedenski shemi sledi, na 1. dan, aplikaciji irinotekana v odmerku 180 mg/m² na vsaka 2 tedna infuzija folinske kisline (200 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji) in 5-fluorouracila (400 mg/m² v intravenskem bolusu in nato 600 mg/m² v 22-urni intravenski infuziji). Na 2. dan se folinsko kislino in 5-fluorouracil aplicira v enakih odmerkih in po isti shemi. V tedenskem režimu sledi aplikaciji irinotekana v odmerku 80 mg/m², infuzija folinske kisline (500 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji) in nato 5-fluorouracila (2300 mg/m² v 24-urni intravenski infuziji) v teku 6 tednov.

V študiji kombiniranega zdravljenja z obema zgoraj opisanima režimoma so učinkovitost irinotekana ocenili pri 198 zdravljenih bolnikih:

	Kombinirani režimi (n = 198)		Tedenska shema (n = 50)		Shema vsaka 2 tedna (n = 148)	
	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA
Delež odziva (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
vrednost p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	

Mediana časa do napredovanja (mesece)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
vrednost p	p < 0,001		NS		p < 0,001	
Mediana trajanja odziva (mesece)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
vrednost p	NS		p = 0,043		NS	
Mediana trajanja odziva in stabilnosti (mesece)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
vrednost p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediana časa do neuspeha zdravljenja (mesece)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
vrednost p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mediana preživetja (mesece)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
vrednost p	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU : 5-fluorouracil

FA : folinska kislina

NS : statistično nepomembno

*: po protokolu populacijske analize

V tedenski shemi je bila incidenca hude driske pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/FA, 44,4 %, in pri bolnikih, zdravljenih samo s 5FU/FA, 25,6 %. Incidenca hude nevtropenije (< 500 nevtrofilcev/mm³) je bila 5,8 % pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/FA, in 2,4 % pri bolnikih, zdravljenih samo s 5FU/FA.

Poleg tega je bila mediana časa do dokončnega poslabšanja stanja zmogljivosti v skupini, ki je prejela kombinacijo z irinotekanom, pomembno daljša kot v skupini, ki je dobivala samo 5FU/FA (p = 0,046).

Kakovost življenja so v tej študiji III. faze ocenili z uporabo vprašalnika EORTC QLQ-C30. Čas do dokončnega poslabšanja je bil v skupinah, z zdravljenih z irinotekanom, konstantno daljši. Razvoj celotnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja (*Global Health Status/Quality of Life*) je bil v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje z irinotekanom, rahlo, čeprav ne pomembno boljši, kar kaže, da je učinkovitost irinotekana v kombiniranem zdravljenju možno doseči brez poslabšanja kakovosti življenja.

Pri kombiniranem zdravljenju z bevacizumabom

Randomizirano, dvojno slepo klinično preskušanje III. faze z aktivno kontrolo je proučevalo bevacizumab v kombinaciji z irinotekan/5FU/FA kot zdravljenje prve izbire pri metastatskem kolorektalnem karcinomu (študija AVF2107g). Dodatek bevacizumaba kombinaciji irinotekan/5FU/FA je statistično pomembno podaljšal celokupno preživetje. Klinična korist, katere merilo je bilo celokupno preživetje, se je pokazala pri vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov, vključno s tistimi, definiranimi glede na starost, spol, zmogljivostni status, lokacijo primarnega tumorja, število prizadetih organov in trajanje metastatske bolezni. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba. Rezultati učinkovitosti iz študije AVF2107g so povzeti v spodnji tabeli.

	AVF2107g	
	skupina 1 Irinotekan/5FU/FA placebo	skupina 2 Irinotekan/5FU/FA bevacizumab^a
Število bolnikov	411	402
Celokupno preživetje		
Mediana časa (mesece)	15,6	20,3
95-% interval zaupanja	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Razmerje ogroženosti ^b		0,660
vrednost p		0,00004
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediana časa (mesece)	6,2	10,6
Razmerje ogroženosti		0,54
vrednost p		< 0,0001
Celokupna stopnja odziva		
Stopnja (%)	34,8	44,8
95-% IZ	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
vrednost p		0,0036
Trajanje odziva		
Mediana časa (mesece)	7,1	10,4
25.–75. percentil (mesece)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg vsaka 2 tedna.

^bRelativno glede na kontrolna skupina.

Pri kombiniranem zdravljenju s cetuksimabom

EMR 62 202-013: Ta randomizirana študija bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki niso dobivali predhodnega zdravljenja za metastatsko bolezen, je primerjala kombinirano zdravljenje s cetuksimabom in irinotekanom ter infuzijo 5-fluorouracila/folinske kisline (5-FU/FA) (599 bolnikov) z enako kemoterapijo samo (599 bolnikov). Delež bolnikov s tumorji z divjim tipom (nemutiranim genom) KRAS je bil v populaciji bolnikov, ocenljivih za KRAS, 64 %.

Podatki o učinkovitosti, ki so bili zbrani v teh študijah, so povzeti v spodnji preglednici:

Spremenljivka/statistika	Celotna populacija		Populacija z nemutiranim genom KRAS	
	Cetuksimab in FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cetuksimab in FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
ORR				
% (95-% IZ)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
vrednost p	0,0038		0,0025	
PFS				
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
vrednost p	0,0479		0,0167	

IZ = interval zaupanja, FOLFIRI = irinotekan in infuzija 5-FU/FA, ORR = objektivna stopnja odziva (Objective Response Rate; bolniki s popolnim odzivom ali delnim odzivom), PFS (progression-free survival time) = čas preživetja brez napredovanja bolezni

Pri kombiniranem zdravljenju s kapecitabinom

Podatki randomizirane, kontrolirane študije III. faze (CAIRO) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 1000 mg/m² za 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom za zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom. 820 bolnikov je bilo randomiziranih bodisi na zaporedno (sekvenčno) zdravljenje (n = 410) bodisi na kombinirano zdravljenje (n = 410). Zaporedno zdravljenje je obsegalo zdravljenje prve izbire s kapecitabinom (1250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni), zdravljenje druge izbire z irinotekanom (350 mg/m² 1. dan) in zdravljenje tretje izbire s kombinacijo kapecitabina (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan). Kombinirano zdravljenje je obsegalo zdravljenje prve izbire s kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni), kombinirano z irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI) in zdravljenje druge izbire s kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan). Vsi cikli zdravljenja so bili uporabljeni v 3-tedenskih presledkih. Z zdravljenjem prve izbire je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni v vključeni ("intent-to-treat") populaciji 5,8 meseca (95-% IZ: 5,1–6,2 meseca) za monoterapijo s kapecitabinom in 7,8 meseca (95-% IZ: 7,0–8,3 meseca) za XELIRI (p = 0,0002).

Podatki vmesne analize multicentrične randomizirane, nadzorovane študije II. faze (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m² za 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom za zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom. 115 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom (XELIRI) in bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m² dvakrat na dan dva tedna in nato 7-dnevni premor), irinotekan (200 mg/m² v 30-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v 30- do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne); skupno 118 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m² dvakrat na dan dva tedna in nato 7-dnevni premor), oksaliplatin (130 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v 30- do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne). Po 6 mesecih je bilo preživetje brez napredovanja v vključeni ("intent-to-treat") populaciji 80 % (XELIRI in bevacizumab) v primerjavi s 74 % (XELOX

in bevacizumab). Skupni delež odziva (popolni odziv in delni odziv) je bil 45 % (XELOX in bevacizumab) v primerjavi s 47 % (XELIRI in bevacizumab).

V monoterapiji za zdravljenje druge izbire metastatskega kolorektalnega raka

Klinične študije II./III. faze so opravili s shemo odmerjanja na 3 tedne pri več kot 980 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, pri katerih predhodni režim s 5-FU ni bil uspešen. Učinkovitost irinotekana so ocenili pri 765 bolnikih z dokumentiranim napredovanjem ob 5-FU ob vključitvi v študijo:

	III. faza					
	Irinotekan v primerjavi s podpornim zdravljenjem			Irinotekan v primerjavi s 5FU		
	Irinotekan n = 183	Podporno zdravljenje n = 90	vrednosti p	Irinotecan n = 127	5FU n = 129	vrednosti p
Preživetje brez napredovanja po 6 mesecih (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p = 0,03
Preživetje po 12 mesecih (%)	36,2 *	13,8	p = 0,0001	44,8 *	32,4	p = 0,035 1
Mediana preživetja (mesece)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,035 1

NA: ne pride v poštev

*: statistično značilna razlika

V študijah II. faze, opravljenih pri 455 bolnikih s shemo odmerjanja na 3 tedne, je bilo preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih 30-odstotno, mediana preživetja pa je bila 9 mesecev. Mediana čas do napredovanja bolezni je bila 18 tednov.

Poleg tega so pri 304 bolnikih opravili neprimerjalne študije II. faze s tedensko shemo z odmerkom 125 mg/m² v 90-minutni intravenski infuziji 4 tedne zapored, čemur je sledil 2-tedenski premor. V teh študijah je bila mediana časa do napredovanja bolezni 17 tednov, mediana preživetja pa 10 mesecev. Varnostni profil v tedenski shemi pri 193 bolnikih z začetnim odmerkom 125 mg/m² je bil podoben kot v shemi na 3 tedne. Mediana časa do pojava prvega tekočega blata je bila 11. dan.

Pri kombiniranem zdravljenju s cetuksimabom po neuspešnem citotoksičnem zdravljenju, ki je vključevalo irinotekan

Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s cetuksimabom in irinotekanom je bila preskušana v dveh kliničnih študijah. Kombinirano zdravljenje je prejelo skupno 356 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z izraženim EGFR, pri katerih je bilo citotoksično zdravljenje, ki je vključevalo irinotekan, neuspešno in so imeli Karnofskyjev indeks zmogljivosti najmanj 60, večina teh pa je imela Karnofskyjev indeks zmogljivosti ≥ 80 .

EMR 62 202-007: Randomizirana študija je primerjala kombinirano zdravljenje s cetuksimabom in irinotekanom (218 bolnikov) z monoterapijo s cetuksimabom (111 bolnikov).

IMCL CP02-9923: Enoskupinska odprta študija je proučevala kombinirano zdravljenje pri 138 bolnikih.

Podatke o učinkovitosti iz teh študij povzema spodnja tabela:

Študija	N	ORR		DCR		PFS (meseci)		OS (meseci)	
		n (%)	95-% IZ	n (%)	95-% IZ	Mediana	95-% IZ	Mediana	95-% IZ
Cetuksimab + irinotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9 923	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

IZ = interval zaupanja, DCR = stopnja nadzora bolezni (disease control rate, bolniki s popolnim odzivom, delnim odzivom ali stabilno boleznijo najmanj 6 tednov), ORR = objektivna stopnja odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom), OS = skupni čas preživetja (overall survival time), PFS = preživetje brez napredovanja bolezni

Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s cetuksimabom in irinotekanom je bila večja kot učinkovitost monoterapije s cetuksimabom glede objektivnega odziva na zdravljenje (ORR), stopnje nadzora bolezni (DCR) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS). Randomizirano preskušanje ni pokazalo nobenih učinkov na skupno preživetje (razmerje tveganja 0,91; $p = 0,48$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po koncu infuzije v priporočenem odmerku 350 mg/m^2 je bila povprečna največja plazemska koncentracija irinotekana $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ in SN-38 56 ng/ml , povprečni vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa $34 \text{ } \mu\text{g.h/ml}$ (za irinotekan) in 451 ng.h/ml (za SN-38). Pri SN-38 so na splošno opazili veliko variabilnost farmakokinetičnih parametrov med posameznimi bolniki.

Porazdelitev

Študija faze I pri 60 bolnikih z režimom odmerjanja od 100 do 750 mg/m^2 v 30-minutni intravenski infuziji vsake tri tedne, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}): 157 l/m^2 .

In vitro je bila vezava irinotekana za plazemske beljakovine 65 % in vezava SN-38 približno 95 %.

Biotransformacija

Študije masnega ravnovesja in presnove zdravila, označenega ^{14}C , so pokazale, da se več kot 50 % intravensko apliciranega odmerka irinotekana izloči v nespremenjeni obliki, 33 % z blatom (v glavnem z žolčem) in 22 % z urinom.

Vsaj po 12 % odmerka se presnovi po vsaki izmed dveh presnovnih poti:

- Hidroliza s karboksilesterazo v aktivni presnovek SN-38. SN-38 se v glavnem izloča z glukuronidacijo in nato z žolčem in skozi ledvice (manj kot 0,5 % odmerka irinotekana). Glukuronid SN-38 se nato verjetno hidrolizira v črevesu.
- Odprtje zunanega piperidinskega obroča z oksidacijo, odvisno od encimov 3A citokroma P450, ter nastanek APC (derivat aminopentanojske kisline) in NPC (primarni aaminski derivat) (glejte poglavje 4.5).

V plazmi je irinotekan večinoma v nespremenjeni obliki, sledi mu APC, SN-38 glukuronid in SN-38. Samo SN-38 ima pomembno citotoksično delovanje.

Izločanje

V študiji faze I pri 60 bolnikih z režimom odmerjanja od 100 do 750 mg/m² v 30-minutni intravenski infuziji vsake tri tedne je irinotekan pokazal bifazni ali trifazni profil izločanja. Povprečni plazemski očistek je bil 15 l/h/m². Povprečni plazemski razpolovni čas prve faze trifaznega modela je bil 12 minut, druge faze 2,5 ure in končne faze 14,2 ure. SN-38 je pokazal bifazni profil izločanja s povprečnim končnim razpolovnim časom 13,8 ure.

Pri bolnikih z bilirubinemijo med 1,5- in 3-kratno ZMN se očistek irinotekana zmanjša za približno 40 %. Pri teh bolnikih je pri odmerku irinotekana 200 mg/m² izpostavljenost zdravilu v plazmi primerljiva izpostavljenosti zdravilu, opaženi pri odmerku 350 mg/m² pri bolnikih z rakom, ki imajo normalne jetrne parametre.

Linearnost/nelinearnost

Populacijska farmakokinetična analiza irinotekana je bila izvedena pri 148 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih z različnimi režimi in različnimi odmerki v preskušanjih faze II. Farmakokinetični parametri, ocenjeni s trirazdelčnim modelom, so bili podobni parametrom, opaženim v študijah faze I. Vse študije so pokazale, da se izpostavljenost irinotekanu (CPT-11) in SN-38 povečuje sorazmerno z uporabljenim odmerkom CPT-11; njuna farmakokinetika je neodvisna od števila prejšnjih ciklov in režima dajanja.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Izrazitost najpomembnejših toksičnih učinkov, ki jih povzroči zdravilo Irinotekan Accord (npr. levkonevtropenija in driska), je povezana z izpostavljenostjo (AUC) matičnemu zdravilu in presnovku SN-38. Pomembne korelacije so opazili med izrazitostjo hematološke toksičnosti (zmanjšanjem števila belih krvnih celic in nevtrofilcev na najnižji točki) in driske ter med vrednostmi AUC za irinotekan in presnovek SN-38 pri monoterapiji.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1

Uridindifosfat-glukuronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1) sodeluje pri metabolnih inaktivacijah aktivnega presnovka irinotekana SN-38 v neaktivni SN-38 glukuronid (SN-38G). Gen UGT1A1 je zelo polimorfen, zato imajo posamezniki različne presnovne zmogljivosti. Najbolj izraženi genetski variaciji UGT1A1 sta UGT1A1*28 in UGT1A1*6. Ti variaciji in druge prirojene pomanjkljivosti

izražanja UGT1A1 (kot Gilbertov in Crigler-Najjar sindrom) so povezane z zmanjšano aktivnostjo tega encima.

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo UGT1A1 (npr. bolniki, ki so homozigotni za variaciji UGT1A1*28 ali *6), po prejetju irinotekana zaradi akumulacije SN-38 obstaja povečano tveganje za hude neželene učinke, kot sta nevtropenija in driska. Glede na podatke več metaanaliz je tveganje večje pri bolnikih, ki prejemajo odmerke irinotekana, večje od 180 mg/m² (glejte poglavje 4.4). Za prepoznavanje bolnikov s povečanim tveganjem za pojav hude nevtropenije in driske se lahko uporabi genotipizacija UGT1A1. Homozigotna UGT1A1*28 se v evropski, afriški, bližnjevzhodni in latinski populaciji pojavlja s pogostnostjo 8–20 %, Variacija *6 je v teh populacijah skoraj popolnoma odsotna. V vzhodnoazijski populaciji je pogostnost variacije *28/*28 približno 1–4 %, pogostnost variacije *6/*28 približno 3–8 % in pogostnost variacije *6/*6 približno 2–6 %, V srednjeazijski in južnoazijski populaciji je pogostnost variacije *28/*28 približno 17 %, pogostnost variacije *6/*28 približno 4 % in pogostnost variacije *6/*6 približno 0,2 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irinotekan in SN-38 sta se izkazala za mutagena *in vitro* v testu kromosomske aberacije na celicah CHO, *in vivo* pa v mikronukleusnem testu pri miših.

Vendar pa sta v Amesovem testu pokazala popolno odsotnost mutagenega potenciala.

Pri podganah, ki so 13 tednov enkrat na teden prejemale odmerek največ 150 mg/m² (kar je manj kot polovica priporočenega odmerka pri ljudeh), 91 tednov po zaključku zdravljenja niso ugotovili nobenih z zdravljenjem povezanih tumorjev.

Študije toksičnosti enkratnega odmerka in ponavljajočih se odmerkov irinotekana so izvedli na miših, podganah in psih. Glavni toksični učinki so se pojavili na hematopoetičnem in limfatičnem sistemu. Pri psih so poročali o pozni driski, povezani z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih so opazili tudi alopecijo.

Izrazitost teh učinkov je bila odvisna od odmerka in reverzibilna.

Razmnoževanje

Irinotekan je v odmerkih, ki so manjši od terapevtskih odmerkov pri ljudeh, teratogen pri podganah in kuncih. Mladiči podgan, ki so se rodili zdravljenim samicam, so imeli vidne zunanje nenormalnosti in zmanjšano plodnost. Tega niso opazili pri morfološko normalnih mladičih. Opazili so zmanjšano težo posteljice pri brejih podganah in zmanjšanje sposobnosti preživetja ter zvečanje vedenjskih nenormalnosti pri potomcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420)

mlečna kislina

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6 (glejte tudi poglavje 4.2).

6.3. Rok uporabnosti

Rok uporabnosti neodprte viale je 3 leta.

Raztopina irinotekana je fizikalno in kemično stabilna z 9 mg/ml (0,9 % (m/v)) raztopino natrijevega klorida in s 50 mg/ml (5 % (m/v)) raztopino glukoze za infundiranje do 28 dni, če je shranjena v vsebniku iz LDPE ali PVC pri 5 °C ali 25 °C in zaščiten pred svetlobo. Fizikalno-kemična stabilnost je bila pri izpostavljenosti svetlobi dokazana za do 3 dni.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so časi in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika in običajno ne smejo presegati 24 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Za 2 ml:

koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjen v 5-ml rjave steklene viale (tip I) s sivim zamaškom iz klorbutilne gume, zapečatenim z oranžno aluminijasto zaporko na poteg.

Za 5 ml:

koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjen v 5-ml rjave steklene viale (tip I) s sivim zamaškom iz klorbutilne gume, zapečatenim z rdečo aluminijasto zaporko na poteg.

Za 15 ml:

koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjen v 20-ml rjave steklene viale (tip I) s sivim zamaškom iz klorbutilne gume, zapečatenim z oranžno aluminijasto zaporko na poteg.

Za 25 ml:

koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjen v 30-ml rjave steklene viale (tip I) s sivim zamaškom iz klorbutilne gume, zapečatenim z oranžno aluminijasto zaporko na poteg.

Za 50 ml:

koncentrat za raztopino za infundiranje je napolnjen v 50-ml rjave viale USP-I s sivim zamaškom iz silikonske gume Westar tipa I, zapečatenim z oranžno aluminijasto zaporko na poteg.

Velikosti pakiranja:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kot vsa druga antineoplastična zdravila je treba tudi zdravilo Irinotekan Accord skrbno pripraviti in z njim previdno ravnati. Uporabiti je treba zaščitno komoro in nositi zaščitne rokavice in zaščitno obleko. Če zaščitne komore ni na razpolago, je treba nositi obrazno masko in zaščitna očala.

Če pride raztopina ali raztopina za infundiranje zdravila Irinotekan Accord v stik s kožo, jo takoj temeljito sperite z milom in vodo. Če pride raztopina ali raztopina zdravila ali raztopina za infundiranje zdravila Irinotekan Accord v stik s sluznico, jo takoj temeljito sperite z vodo.

Priprava intravenske infuzije za uporabo

Kot druga zdravila, ki se injicirajo, je treba tudi raztopino irinotekana pripraviti aseptično (glejte poglavje 6.3).

Če v viali ali po redčenju opazite oborino, je treba zdravilo zavreči v skladu s standardnimi postopki za citotoksična zdravila.

Z umerjeno brizgo iz vial aseptično izvlecite potrebno količino zdravila Irinotekan Accord in ga injicirajte v 250 ml infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida ali 50 mg/ml (5%) raztopino glukoze. Infuzijsko tekočino je treba dobro ročno premešati z obračanjem.

Odstranjevanje

Samo za enkratno uporabo.

Vse materiale, ki se uporabljajo za redčenje in apliciranje, je treba odstraniti v skladu s standardnimi bolnišničnimi postopki, ki veljajo za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02222/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.09.2016
Datum zadnjega podaljšanja: 13. 9. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31. 10. 2023