

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irinotekanijev klorid Kabi 20 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Koncentrat vsebuje 20 mg/ml irinotekanijevega klorida trihidrata (kar ustreza 17,33 mg/ml irinotekana/ml).

Ena 2-ml viala vsebuje 40 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Ena 5-ml viala vsebuje 100 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Ena 15-ml viala vsebuje 300 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Ena 25-ml viala vsebuje 500 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Vsak mililiter vsebuje 45 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje.

Koncentrat je rahlo rumeno obarvana raztopina, brez vidnih delcev.

pH: 3,0-3,8

Osmolalnost: 250-400 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Irinotekanijev klorid Kabi je namenjeno zdravljenju 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 uveljavljena shema zdravljenja s 5-fluorouracilom ni bila uspešna.

Irinotekan je v kombinaciji s cetuksimabom namenjen za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, z ekspresijo receptorjev za epidermalni rastni faktor (EGFR) in divjim tipom KRAS in, če bolnik še ni dobival zdravljenja za metastatsko bolezen ali če citotoksično zdravljenje, ki je vključevalo irinotekan, ni bilo uspešno (glejte poglavje 5.1).

Irinotekan je v kombinaciji s 5-fluorouracilom, folinsko kislino in bevacizumabom namenjen za zdravljenje prve izbire bolnikov z metastatskim rakom kolona ali rektuma.

Irinotekan je v kombinaciji s kapecitabinom (z ali brez bevacizumaba) indiciran za zdravljenje prve izbire bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Samo za odrasle. Irinotekanijev klorid Kabi raztopino za infundiranje je treba bolniku dati v obliki infuzije v periferno ali centralno veno.

Priporočeno odmerjanje

Kot monoterapija (za predhodno zdravljene bolnike):

Priporočeni odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata je 350 mg/m², v 30 do 90-minutni intravenski infuziji, vsake 3 tedne (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

Kot kombinirano zdravljenje (za bolnike, ki še niso bili zdravljeni):

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

- Irinotekan s 5FU/FA v shemi odmerjanja na vsaka 2 tedna

Priporočeni odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata je 180 mg/m², dan enkrat na vsaka 2 tedna v 30 do 90-minutni intravenski infuziji, ki ji sledi infundiranje folinske kisline in 5-fluorouracila.

Za odmerjanje in način uporabe cetuksimaba, v primeru sočasne uporabe, glejte navodila za uporabo tega zdravila.

Običajno se uporablja enak odmerek irinotekana, kot je bil uporabljen v zadnjih ciklih predhodne sheme zdravljenja z irinotekanom. Irinotekan se sme uporabiti šele 1 uro po zaključenem infundiranju cetuksimaba.

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

Za odmerjanje in način uporabe kombinacije s kapecitabinom, glejte poglavje 5.1 in ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti kapecitabina.

Prilagoditev odmerka

Irinotekan se sme uporabiti šele po ustrezni ublažitvi vseh neželenih učinkov do stopnje 0 ali 1 po lestvici NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) in ko je z zdravljenjem povezana diareja povsem odpravljena.

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

Pri naslednjih neželenih učinkih je treba odmerek irinotekana in/ali 5FU, če je potrebno, znižati za 15 do 20 %:

- hematološka toksičnost [nevtropenija 4. stopnje, febrilna nevtropenija (nevtropenija 3. - 4. stopnje in povišana telesna temperatura 2. - 4. stopnje), trombocitopenija in levkopenija (4. stopnje)],
- ne-hematološka toksičnost (3. - 4. stopnje).

Pri dajanju cetuksimaba v kombinaciji z irinotekanom je treba upoštevati priporočila za prilagajanje odmerka cetuksimaba v skladu z navodili za uporabo tega zdravila.

V primeru kombinacije s kapecitabinom je bolnikom, starim 65 let ali več, priporočljivo zmanjšati začetni odmerek kapecitabina na 800 mg/m², dvakrat dnevno, v skladu s povzetkom glavnih

značilnosti kapecitabina. Glejte tudi priporočila za prilagajanje odmerka v primeru kombinirane sheme, ki so navedena v povzetku glavnih značilnosti kapecitabina.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z irinotekanom je treba nadaljevati do objektivnega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pri monoterapiji: Pri bolnikih s stanjem zmogljivosti ≤ 2 se začetni odmerek irinotekana določi glede na raven bilirubina v krvi [do 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (*ULN – Upper Limit of Normal*)]. Pri teh bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom, daljšim od 50 %, je očistek irinotekana zmanjšan (glejte poglavje 5.2), zato je tveganje za hepatotoksičnost povečano. Pri tej skupini bolnikov je treba zato tedensko nadzirati celotno krvno sliko.

- Pri bolnikih z bilirubinom do 1,5-kratne ULN, je priporočeni odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata 350 mg/m².
- Pri bolnikih z bilirubinom v razponu od 1,5- do 3-kratne ULN, je priporočeni odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata 200 mg/m².
- Bolniki z bilirubinom nad 3-kratno ULN se ne smejo zdraviti z irinotekanijevim kloridom trihidratom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za bolnike z okvarjenim delovanjem jeter, ki se zdravijo z irinotekanom v kombinaciji, podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Uporaba irinotekana pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni priporočljiva, saj študij pri tej skupini bolnikov niso izvedli (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki

Posebnih farmakokinetičnih študij pri starejših bolnikih niso izvedli. Vseeno pa je treba pri tej skupini bolnikov odmerek skrbno določiti, ker je pri njih zmanjšanje bioloških funkcij pogostejše. To skupino bolnikov je treba tudi bolj skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost uporabe irinotekana pri otrocih še nista bili dokazani. Na voljo ni nobenih podatkov.

Način uporabe

Pred ravnanjem z zdravilom in njegovo uporabo so potrebni previdnostni ukrepi.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem 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).
- Vrednost bilirubina, večja od 3-kratne zgornje meje normalne vrednosti (glejte poglavje 4.4).
- Huda odpoved kostnega mozga.
- Stanje zmogljivosti po SZO > 2 .
- Sočasna uporaba šentjanževke (glejte poglavje 4.5).

- Živa oslabljena cepiva (glejte poglavje 4.5).

Za dodatne kontraindikacije cetuksimaba, bevacizumaba ali kapecitabina glejte navodila za uporabo teh zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba irinotekana mora biti omejena na enote, ki so specializirane za dajanje citotoksične kemoterapije. Uporaba je dovoljena le pod nadzorom zdravnika, ki je usposobljen za uporabo kemoterapije proti raku.

Zaradi narave in pogostnosti neželenih učinkov se irinotekan predpiše v naslednjih primerih šele po preučitvi pričakovanih koristi, glede na možna, z zdravljenjem povezana tveganja:

- pri rizičnih bolnikih, še zlasti pri tistih s stanjem zmogljivosti po SZO = 2.
- v redkih primerih, ko bolniki niso zmožni upoštevati priporočila za obvladovanje neželenih učinkov (potreba po takojšnjem in podaljšanem zdravljenju diareje v kombinaciji z vnosom veliko tekočine ob začetku zapoznele diareje). Za takšne bolnike se priporoča strogo bolnišnični nadzor.

V monoterapiji se irinotekan ponavadi uporablja v shemi odmerjanja na 3 tedne. Za bolnike, ki potrebujejo natančnejši nadzor ali jih posebej ogroža huda nevtropenija, pa pride v poštev tedenska shema odmerjanja (glejte poglavje 5).

Zapoznela diareja

Bolnike je treba opozoriti na tveganje za zapoznelo diarejo, ki se lahko pojavi več kot 24 ur po uporabi irinotekana in kadar koli pred naslednjim ciklom. Pri monoterapiji je bil mediani čas od pojava prvega tekočega blata 5. dan po infundiranju irinotekana. Bolniki morajo svojega zdravnika nemudoma obvestiti o pojavu diareje in se takoj začeti ustrezno zdraviti.

Bolniki s povečanim tveganjem za diarejo so tisti, ki so imeli pred tem radioterapijo trebuha/medenice, bolniki z izhodiščno hiperlevkocitozo, bolniki s stanjem zmogljivosti ≥ 2 in ženske. Če se diareje ne zdravi ustrezno, je lahko življenjsko nevarna, še zlasti pri bolnikih, ki imajo sočasno tudi nevtropenijo.

Takoj ko se pojavi prvo tekoče blato, mora bolnik začeti piti velike količine tekočin, ki vsebujejo elektrolite, in se takoj začeti zdraviti z ustrezno terapijo proti diareji. Zdravljenje diareje se predpiše na oddelku, kjer je bolnik prejel irinotekan. Po odpustu iz bolnišnice morajo bolniki prejeti predpisano zdravilo, da lahko zdravijo diarejo takoj, ko se pojavi. Poleg tega morajo obvestiti svojega zdravnika ali oddelek, kjer so jim dali irinotekan, ko/če se diareja pojavi.

Trenutno se priporoča zdravljenje proti diareji z visokimi odmerki loperamida (4 mg za prvi vnos in nato 2 mg, vsaki 2 uri). S to terapijo naj se nadaljuje še 12 ur po zadnjem tekočem blatu in se je ne sme spreminjati. V nobenem primeru se ne smejo takšni odmerki loperamida uporabljati več kot 48 zaporednih ur, zaradi tveganja za paralitični ileus, pa tudi ne manj kot 12 ur.

Poleg zdravljenja proti diareji je treba preventivno dajati tudi antibiotik širokega spektra, če je diareja povezana s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³).

Poleg antibiotičnega zdravljenja se zaradi obvladovanja diareje v naslednjih primerih priporoča hospitalizacija:

- diareja, povezana s povišano telesno temperaturo,
- huda diareja (zaradi katere je potrebna intravenska hidracija),
- diareja, ki traja več kot 48 ur po začetnem visokem odmerku terapije z loperamidom.

Tudi pri bolnikih z zapoznelo diarejo v predhodnem ciklu se loperamida ne sme dati preventivno.

Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila huda diareja, se v naslednjih ciklih priporoča zmanjšanje

odmerka (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

V kliničnih študijah je bila pogostost 3. in 4. stopnje nevtropenije po NCI-CTC bistveno večja pri bolnikih, ki so bili predhodno obsevani v predelu medenice/trebuha kot pri tistih, ki niso bili obsevani. Bolniki z izhodiščno vrednostjo celotnega serumskega bilirubina 1,0 mg/dl ali več so imeli tudi bistveno večjo verjetnost za pojav 3. ali 4. stopnje nevtropenije v prvem ciklu kot tisti z vrednostmi bilirubina manj kot 1,0 mg/dl.

Med zdravljenjem z irinotekanom se priporoča tedensko nadziranje celotne krvne slike. Bolniki morajo poznati tveganje za nevtropenijo in pomen povišane telesne temperature. Febrilno nevtropenijo (temperatura > 38 °C in število nevtrofilcev ≤ 1.000 celic/mm³) je treba nemudoma zdraviti v bolnišnici z intravenskim antibiotikom širokega spektra.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo hudi hematološki dogodki, se za naslednje cikle priporoča zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo diarejo je tveganje za okužbe in hematološko toksičnost povečano. Pri bolnikih s hudo diarejo je treba opraviti analizo celotne krvne slike.

Okvarjeno delovanje jeter

Teste delovanja jeter je treba opraviti ob izhodišču in pred vsakim ciklom.

Pri bolnikih, ki imajo od 1,5- do 3-krat večje vrednosti bilirubina od ULN, je očistek irinotekana zmanjšan (glejte poglavje 5.2), posledično obstaja pri teh bolnikih večje tveganje za hematotoksičnost, zato je pri tej skupini bolnikov potrebno tedensko nadzirati celotno krvno sliko. Pri bolnikih, pri katerih vrednost bilirubina presega 3-kratno ULN glejte poglavje 4.3.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo UGT1A1, kot na primer bolniki z Gilbertovim sindromom (npr. homozigoti za variaciji UGT1A1*28 ali *6), obstaja povečano tveganje za pojav hude nevtropenije in driske po zdravljenju z irinotekanom. Tveganje se povečuje s povečanjem odmerka irinotekana.

Čeprav natančno zmanjšanje začetnega odmerka ni bilo določeno, je pri bolnikih, ki slabo presnavljajo UGT1A1, potrebno razmisliti o manjšem začetnem odmerku irinotekana, še posebej pri bolnikih, ki prejemajo odmerke >180 mg/m², in šibkih bolnikih. Potrebno je upoštevati ustrezne klinične smernice glede priporočenih odmerkov za to populacijo bolnikov. Nadaljnje odmerke lahko povečujemo glede na bolnikovo prenašanje zdravljenja.

Genotipizacija UGT1A1 se lahko uporablja za prepoznavanje bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije in driske, vendar klinična koristnost genotipizacije pred zdravljenjem ni jasna, saj polimorfizem UGT1A1 ne pojasnjuje vse toksičnosti, opažene pri zdravljenju z irinotekanom (glejte poglavje 5.2).

Navzea in bruhanje

Preventivno zdravljenje z antiemetiki se priporoča pred vsakim zdravljenjem z irinotekanom. O navzei in bruhanju so poročali pogosto. Bolnike, ki bruhamo in imajo hkrati zapoznelo diarejo, je treba kar se da hitro hospitalizirati zaradi podpornega zdravljenja.

Akutni holinergični sindrom

Če se pojavi akutni holinergični sindrom (opredeljen kot zgodnja diareja in različni drugi znaki ter simptomi, kot so znojenje, trebušni krči, mioza in slinjenje), je treba dajati atropinijev sulfat (0,25 mg podkožno), razen če je to klinično kontraindicirano (glejte poglavje 4.8).

Te simptome so lahko opazili med ali kmalu po infuziji irinotekana. Predvideva se, da so povezani z delovanjem matične spojine irinotekana proti holinesterazi, in pričakuje se pogostejše pojavljanje pri višjih odmerkih irinotekana.

Pri bolnikih z astmo je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi akutni in hud holinergični sindrom, se priporoča preventivna uporaba atropinijevega sulfata pred aplikacijo irinotekana.

Bolezni dihal

Intersticijska pljučna bolezen, ki se kaže kot infiltracija pljuč, se občasno pojavi med zdravljenjem z irinotekanom. Intersticijska pljučna bolezen je lahko usodna. Dejavniki tveganja, ki so morda povezani z razvojem intersticijske pljučne bolezni, vključujejo uporabo pnevmotoksičnih zdravil, obsevanja in rastnih dejavnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja je treba pred in med zdravljenjem z irinotekanom skrbno nadzirati težave z dihanjem.

Ekstravazacija

Čeprav za irinotekan ni znano, da bi povzročal ekstravazacijo, je potrebna previdnost, da se temu izognemo, prav tako pa je treba nadzorovati mesto infundiranja za znake vnetja. Če do ekstravazacije pride, je priporočljivo spiranje mesta in uporaba ledu.

Starejši

Ker so biološke funkcije, še zlasti delovanje jeter, pri starejših bolnikih pogosto zmanjšane, je treba pri tej skupini bolnikov odmerki irinotekana skrbno izbrati (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s kroničnim vnetjem črevesja in/ali obstrukcijo črevesja

Bolnikov se ne sme zdraviti z irinotekanom, dokler se ne odpravi obstrukcija črevesja (glejte poglavje 4.3).

Delovanje ledvic

Opazili so povečanje serumske koncentracije kreatinina ali dušika iz sečnine v krvi. Znani so primeri akutne odpovedi ledvic. Ti dogodki se v splošnem pripisujejo zapletom zaradi okužbe ali dehidracije, povezanim z navzeo, bruhanjem ali diarejo. Poročali so tudi o redkih primerih ledvične disfunkcije zaradi sindroma tumorske lize.

Terapija z obsevanjem

Bolniki, ki so bili predhodno obsevani v predelu medenice/trebuha, imajo večje tveganje za mielosupresijo po uporabi irinotekana. Zdravniki morajo biti previdni pri zdravljenju bolnikov z obsežnim predhodnim obsevanjem (npr. > 25% kostnega mozga obsevanega in v zadnjih 6 tednih pred začetkom zdravljenja z irinotekanom). Pri tej skupini bolnikov je lahko potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Srčne bolezni

Po zdravljenju z irinotekanom so opazili miokardne ishemične pojave, predvsem pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi boleznimi, drugimi znanimi dejavniki tveganja za srčne bolezni ali predhodno citotoksično kemoterapijo (glejte poglavje 4.8).

Zato je treba bolnike z znanimi dejavniki tveganja skrbno nadzorovati in ukrepati za zmanjšanje dejavnikov tveganja (npr. kajenje, visok krvni tlak in hiperlipidemija).

Žilne bolezni

Irinotekan je bil v redkih primerih povezan s trombemboličnimi dogodki (pljučna embolija, venska tromboza in arterijska tromboza) pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja poleg osnovne novotvorbe.

Drugo

Opazili so nekaj redkih primerov ledvične insuficience, hipotenzije ali odpovedi obtočil pri bolnikih, ki so doživeli epizode dehidracije v povezavi z diarejo in/ali bruhanjem ali sepsa.

Kontracepcija pri ženskah v rodni dobi/moških:

Zaradi potencialne genotoksičnosti je treba ženskim bolnicam v rodni dobi priporočiti uporabo visoko

učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku irinotekana. Zaradi potencialne genotoksičnosti je treba moškim bolnikom s partnerkami v rodni dobi priporočiti uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku irinotekana (glejte poglavje 4.6).

Dojenje

Zaradi možnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih je treba z dojenjem med zdravljenjem z irinotekanom prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Sočasno dajanje irinotekana z močnim zaviralcem (npr. ketokonazol) ali induktorji (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, apalutamid) CYP3A4 lahko spremenijo presnovo irinotekana, zato se je treba temu izogniti (glejte poglavje 4.5).

Vsak mililiter koncentrata tega zdravila vsebuje 45 mg sorbitola. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo (HFI - hereditary fructose intolerance) 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 odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirana sočasna uporaba (glejte poglavje 4.3)

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

Oslabljen živčni sistem (npr. cepivo proti rumeni mrzlici): tveganje za generalizirano reakcijo na cepiva, lahko smrtno. Sočasna uporaba je kontraindicirana med zdravljenjem z irinotekanom in še šest mesecev po končani kemoterapiji. Uporabimo lahko mrtva ali inaktivirana cepiva, vendar je lahko odziv na takšna cepiva zmanjšan.

Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4)

Sočasna uporaba irinotekana z močnimi zaviralci ali induktorji citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se ji je treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

Močna zdravila, ki inducirajo CYP3A4 in/ali UGT1A1 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ali apalutamid):

Tveganje za zmanjšano izpostavljenost irinotekanu, SN-38 in SN-38 glukuronidu ter zmanjšani farmakodinamični učinki. Več študij je pokazalo, da sočasna uporaba antikonvulzivov, ki inducirajo CYP3A4, zmanjša izpostavljenost irinotekanu, SN-38 in SN-38 glukuronidu ter zmanjša farmakodinamične učinke. Učinki takšnih antikonvulzivov se kažejo v zmanjšanju AUC za SN-38 in SN-38 glukuronid za 50 % ali več. Poleg indukcije encimov CYP3A4 lahko na zmanjšanje izpostavljenosti irinotekanu in njegovim presnovkom vpliva tudi pospešena glukuronidacija in pospešeno izločanje žolča. Pri sočasni uporabi fenitoina tudi: tveganje za poslabšanje konvulzij zaradi zmanjšane absorpcije fenitoina iz prebavil, ki jo povzročijo citotoksična zdravila.

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

Ena študija je pokazala, da se je zaradi sočasne uporabe ketokonazola AUC APC zmanjšala za 87 % in AUC SN-38 povečala za 109 % v primerjavi z uporabo samo irinotekana.

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

Tveganje za povečanje sistemske izpostavljenosti SN-38, ki je aktiven presnovek irinotekana. Zdravniki morajo to upoštevati, če se sočasni uporabi teh dveh zdravil ni mogoče izogniti.

Drugi zaviralci CYP3A4 (npr. krizotinib, idelalizib):

Tveganje za večjo toksičnost irinotekana zaradi zmanjšane presnove irinotekana, ki jo povzroči krizotinib ali idelalizib.

Previdnost pri uporabi

Antagonisti vitamina K: Povečano tveganje za krvavitve in trombotične dogodke pri boleznih tumorskega izvora. Če je uporaba antagonistov vitamina K indicirana, je potrebno pogostejše spremljanje INR (*International Normalized Ratio*).

Sočasna uporaba, ki jo je potrebno upoštevati

Imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus): prekomerna imunosupresija s tveganjem za proliferacijo limfocitov.

Živčno-mišični blokatorji: Medsebojnega delovanja med irinotekanom in živčno-mišičnimi blokatorji ni mogoče izključiti. Irinotekan deluje antiholinesterazno. Zdravila z antiholinesteraznim delovanjem, lahko podaljšajo učinke živčno-mišične blokade, ki jo povzročajo suksametonij, in lahko delujejo proti živčno-mišični blokadi, ki jo povzročajo nedepolarizacijska zdravila.

Druge kombinacije

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

Bevacizumab: Rezultati usmerjenega preizkušanja medsebojnega delovanja zdravilo-zdravilo so pokazali, da bevacizumab nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko irinotekana in njegovega aktivnega presnovka SN-38. Vendar pa to ne izključuje kakršnega koli povečanja toksičnosti zaradi njunih farmakoloških lastnosti.

Cetuksimab: Ni dokazov, da cetuksimab vpliva 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 potencialne genotoksičnosti je treba ženskim bolnicam v rodni dobi priporočiti uporabo visoko učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku irinotekana (glejte poglavje 4.4)

Zaradi potencialne genotoksičnosti je treba moškim bolnikom s partnerkami v rodni dobi priporočiti 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. Pri živalih so dokazali embriotoksično in teratogeno delovanje irinotekana (glejte poglavje 5.3). Zato se, glede na rezultate študij na živalih in mehanizma delovanja, irinotekana ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno.

Ženske v rodni dobi ne smejo prejeti irinotekana, dokler nosečnost ni izključena. 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. Zaradi možnih neželenih učinkov na dojene otroke je treba dojenje med zdravljenjem z irinotekanom prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Plodnost

Ni podatkov o učinku irinotekana na plodnost pri ljudeh. Pri živalih so zabeležili neželene učinke irinotekana na plodnost mladičev (glejte poglavje 5.3). Pred začetkom zdravljenja z irinotekanom je treba bolnikom svetovati glede shranjevanja spolnih celic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Irinotekan ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na možnost omotice ali motenj vida, ki se lahko pojavijo v roku 24 ur po uporabi irinotekana. Svetovati jim je treba, da naj ne vozijo oziroma upravljajo strojev, če se jim pojavijo ti simptomi.

4.8 Neželeni učinki

KLINIČNE ŠTUDIJE

Podatki o neželenih učinkih so v veliki meri zbrani iz študij metastatskega kolorektalnega raka; pogostnosti so predstavljene spodaj. Pričakuje se, da so neželeni učinki za druge indikacije podobni tem za kolorektalnega raka.

Najbolj pogosti neželeni učinki ($\geq 1 / 10$), ki bi omejevali odmerek irinotekana so: zapoznela diareja (ki se pojavi več kot 24 ur po zaužitju) in bolezni krvi, vključno z nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo.

Nevtropenija je toksičen učinek, pri katerem je potrebna omejitev odmerka. Nevtropenija je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; srednji čas do najmanjšega števila je bil 8 dni, tako pri monoterapiji kot pri kombinirani terapiji.

Zelo pogosto so opazili prehodni hudi akutni holinergični sindrom.

Glavni simptomi so bili opredeljeni kot zgodnja diareja in razni drugi simptomi, kot so bolečine v trebuhu, potenje, mioza in povečano slinjenje, ki se pojavijo med ali v prvih 24 urah po infuziji irinotekana. Ti simptomi po uporabi atropina (glejte poglavje 4.4) izginejo.

MONOTERAPIJA

O naslednjih neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo irinotekana, so poročali pri 765 bolnikov pri priporočenem odmerku 350 mg/m² v monoterapiji. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1 / 10$), pogosti ($\geq 1 / 100$ do $< 1 / 10$), občasni ($\geq 1 / 1.000$ do $< 1 / 100$), redki ($\geq 1 / 10.000$ do $< 1 / 1000$) in zelo redki ($< 1 / 10.000$).

Neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z irinotekanom v monoterapiji (350

mg/m ² vsake 3 tedne po razporedu)		
Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	infekcija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	nevtropenija
	zelo pogosti	anemija
	pogosti	trombocitopenija
	pogosti	febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	zelo pogosti	holinergični sindrom
Bolezni prebavil	zelo pogosti	diareja
	zelo pogosti	bruhanje
	zelo pogosti	navzea
	zelo pogosti	trebušne bolečine
	pogosti	konstipacija
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija (reverzibilna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	vnetje sluznice
	zelo pogosti	povišana telesna temperatura
	zelo pogosti	astenija
Preiskave	pogosti	povišana raven kreatinina v krvi
	pogosti	povišana raven transaminaz (ALT (alanin-aminotransferaza) in AST (aspartat-aminotransferaza))
	pogosti	povišana raven bilirubina v krvi
	pogosti	povišana raven alkalne fosfataze v krvi

Opis izbranih neželenih učinkov (monoterapija)

Hudo diarejo so opazili pri 20 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladanje diareje. V ocenljivih ciklikih jih je imelo hudo diarejo 14 %. Mediani čas pojava prvega tekočega blata je bil 5. dan po infuziji irinotekana.

Navzea in bruhanje sta bila huda pri približno 10 % bolnikov, zdravljenih z antiemetiki.

Zaprtje so opazili pri manj kot 10 % bolnikov.

Nevtropenijo so ugotovili pri 78,7 % bolnikov in je bila huda (< 500 nevtrofilcev/mm³) pri 22,6 % bolnikov. V ocenljivih ciklikih je imelo 18 % manj kot 1.000 nevtrofilcev/mm³, vključno s 7,6 %, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/mm³.

Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo do 22. dneva.

O febrilni nevtropeniji so poročali pri 6,2 % bolnikov in v 1,7 % ciklusov. Okužbe so se pojavile pri okoli 10,3 % bolnikov (2,5 % ciklusov); s hudo nevtropenijo so bile povezane pri okoli 5,3 % bolnikov (1,1 % ciklusov) in so v 2 primerih povzročile smrt.

Anemija je bila opisana pri okoli 58,7 % bolnikov (8 % s hemoglobinom < 8 g/dl in 0,9 % s hemoglobinom < 6,5 g/dl).

Trombocitopenijo (< 100,000 trombocitov/mm³) so opazili pri 7,4 % bolnikov in v 1,8 % ciklusov, s številom trombocitov ≤ 50,000 trombocitov/mm³ pri 0,9 % bolnikov in v 0,2 % ciklusov.

Pri skoraj vseh bolnikih se je stanje popravilo do 22. dneva.

Akutni holinergični sindrom

Hud prehodni akutni holinergični sindrom so med monoterapijo opazili pri 9 % bolnikov.

Astenija je bila huda pri manj kot 10 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo. Vzročna povezanost z irinotekanom ni bila jasno ugotovljena.

Pireksija se je v odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije pojavila pri 12 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo.

Laboratorijske preiskave

Med monoterapijo so prehodno in blago do zmerno povečanje serumske ravni aminotransferaz, alkalne fosfataze ali bilirubina opazili pri 9,2 %, 8,1 % in 1,8 % bolnikov (v tem zaporedju) v odsotnosti napredujočih metastaz na jetrih.

Prehodno in blago do zmerno povečanje serumske koncentracije kreatinina so opazili pri 7,3 % bolnikov.

KOMBINIRANA TERAPIJA

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, se nanašajo na irinotekan. Ni dokazov, da bi cetuksimab vplival na varnostni profil irinotekana ali obratno. V kombinaciji s cetuksimabom so bili dodatno opisani neželeni učinki tisti, ki so pričakovani s cetuksimabom (npr. akneiformni dermatitis 88 %). Za podatke o neželenih učinkih irinotekana v kombinaciji s cetuksimabom glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za cetuksimab.

Med zdravljenjem s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom so poleg neželenih učinkov, opisanih med monoterapijo s kapecitabinom, zabeležili naslednje neželene učinke ali pa so jih zabeležili z večjo pogostnostjo kot med monoterapijo s kapecitabinom: *Zelo pogosti neželeni učinki vseh stopenj*: tromboza/embolija. *Pogosti neželeni učinki vseh stopenj*: preobčutljivost, miokardna ishemija/srčni infarkt. *Pogosti neželeni učinki 3. in 4. stopnje*: febrilna nevtropenija. Za celotne podatke o neželenih učinkih kapecitabina glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kapecitabin.

Med zdravljenjem s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom so poleg neželenih učinkov, opisanih med monoterapijo s kapecitabinom, zabeležili naslednje neželene učinke 3. ali 4. stopnje ali pa so jih zabeležili z večjo pogostnostjo kot med monoterapijo s kapecitabinom: *Pogosti neželeni učinki 3. in 4. stopnje*: nevtropenija, tromboza/embolija, hipertenzija in miokardna ishemija/srčni infarkt. Za celotne podatke o neželenih učinkih kapecitabina in bevacizumaba glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za kapecitabin in bevacizumab.

Pri dodajanju bevacizumaba v bolusu irinotekana/5-FU/FA je največje tveganje predstavljala hipertenzija 3. stopnje. Dodatno je prišlo do majhnega povečanja neželenih učinkov kemoterapije 3/4 stopnje diareje in levkopenije pri tem režimu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli bolus irinotekan/5-FU/FA samostojno. Za podatke o neželenih učinkih irinotekana v kombinaciji z bevacizumabom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bevacizumab.

Irinotekan so proučevali v kombinaciji s 5-FU in FA za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka. Varnostni podatki o neželenih učinkih iz kliničnih študij kažejo na možne ali verjetno povezane zelo pogoste neželene učinke NCI stopenj 3 ali 4, organskih sistemov po MedDRA boleznih krvi in limfatičnega sistema, boleznih prebavil ter boleznih kože in podkožja.

O naslednjih neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo irinotekana, so poročali pri 145 bolnikih, ki so ga dobivali v kombiniranem zdravljenju s 5FU/FA v shemi na 2 tedna v priporočenem odmerku 180 mg/m².

Neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z irinotekanom v kombinirani terapiji (180 mg/m ² vsaka 2 tedna po razporedu)		
Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	infekcija
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija
	zelo pogosti	nevtropenija
	zelo pogosti	anemija
	pogosti	febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	zelo pogosti	holinergični sindrom
Bolezni prebavil	zelo pogosti	diareja
	zelo pogosti	bruhanje
	zelo pogosti	navzea
	pogosti	trebušne bolečine
	pogosti	konstipacija
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija (reverzibilna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	vnetje sluznice
	zelo pogosti	astenija
	pogosti	povišana telesna temperatura
Preiskave	zelo pogosti	povišana raven transaminaz (ALT (alanin-aminotransferaza) in AST (aspartat-aminotransferaza))
	zelo pogosti	povišana raven bilirubina v krvi
	zelo pogosti	povišana raven alkalne fosfataze v krvi

Opis izbranih neželenih učinkov (kombinirana terapija)

Hudo diarejo so opazili pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladanje diareje. V ocenljivih ciklikih jih je imelo hudo diarejo 3,9 %.

Ugotavljali so manjšo incidenco **hude navzee** (2,1 % bolnikov) in **bruhanja** (2,8 % bolnikov).

Zaprtje, povezano z irinotekanom in/ali loperamidom, so opazili pri 3,4 % bolnikov.

Nevtropenijo so ugotovili pri 82,5 % bolnikov in je bila huda (< 500 nevtrofilcev/mm³) pri 9,8 % bolnikov. V ocenljivih ciklikih je imelo 67,3 % bolnikov manj kot 1.000 nevtrofilcev/mm³ vključno z 2,7 %, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/mm³. Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo v 7 do 8 dneh.

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

Okužbe so se pojavile pri okoli 2 % bolnikov (0,5 % ciklusov); s hudo nevtropenijo so bile povezane pri okoli 2,1 % bolnikov (0,5 % ciklusov) in so v 1 primeru povzročile smrt.

Anemija je bila opisana pri 97,2 % bolnikov (2,1 % s hemoglobinom < 8 g/dl).

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

Akutni holinergični sindrom

Hud prehodni akutni holinergični sindrom so med kombiniranim zdravljenjem opazili pri 1,4 % bolnikov.

Astenija je bila huda pri 6,2 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje. Vzročna povezanost z irinotekanom ni bila jasno ugotovljena.

Pireksija se je v odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije pojavila pri 6,2 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje.

Laboratorijske preiskave

Med kombiniranim zdravljenjem so prehodno povečanje (stopnji 1 in 2) serumske ravni ALT, AST, alkalne fosfataze ali bilirubina opazili pri 15 %, 11 %, 11 % in 10 % bolnikov (v tem zaporedju) v odsotnosti napredujočih metastaz na jetrih. Prehodne učinke 3. stopnje so opazili pri 0 %, 0 %, 0 % in 1 % bolnikov (v tem zaporedju). Učinkov 4. stopnje ni bilo.

Zelo redko so opisana zvišanja ravni amilaze in/ali lipaze.

Opisani so bili redki primeri hipokaliemije in hiponatriemije, večinoma povezani z diarejo 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 uporabo zdravila: bolečine, sepsa, anorektalna bolezen, gastrointestinalna okužba s kandido, hipomagnezija, izpuščaji, znaki na koži, motnje hoje, zmedenost, glavobol, sinkopa, vročinski oblivi, bradikardija, okužbe sečil, bolečina v prsih, povišana raven gama-glutamyltransferaze, ekstrapiratsija in sindrom tumorske lize, kardiovaskularne bolezni (angina pectoris, srčni zastoj, miokardni infarkt, miokardna ishemija, periferna vaskularna bolezen, vaskularna bolezen), in tromboembolični dogodki (arterijska tromboza, cerebralni infarkt, cerebrovaskularni dogodek, globoka venska tromboza, periferna embolija, pljučna embolija, tromboflebitis, tromboza, in nenadna smrt) (glejte poglavje 4.4).

SPREMLJANJE PO ZAČETKU TRŽENJA

Pogostnosti iz spremljanja po začetku trženja niso znane (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Priporočeni izraz po MedDRA
Infekcijske in parazitske bolezni	<ul style="list-style-type: none">• psevdomembranski kolitis, od katerih je bil eden bakteriološko dokumentiran (<i>Clostridium difficile</i>)• sepsa• glivične okužbe*• virusne okužbe†
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<ul style="list-style-type: none">• trombocitopenija s protitelesi proti trombocitom
Bolezni imunskega sistema	<ul style="list-style-type: none">• preobčutljivostna reakcija• anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	<ul style="list-style-type: none">• dehidracija (v povezavi z diarejo in/ali bruhanjem)• hipovolemija

Bolezni živčevja	<ul style="list-style-type: none"> • motnje govora, ki so običajno prehodnega značaja, v nekaterih primerih ga pripisujejo holinergičnemu sindromu, ki so ga opazili med ali kmalu po infuziji irinotekana • parestezija • nehotene mišične kontrakcije
Srčne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> • hipertenzija (med ali po infuziji) • kardiocirkulatorna odpoved[‡]
Žilne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> • hipotenzija[‡]
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<ul style="list-style-type: none"> • intersticijska pljučna bolezen, ki se kaže kot infiltracija pljuč, se občasno pojavi med zdravljenjem z irinotekanom. Poročali so o zgodnjih učinkih, kot je dispneja (glejte poglavje 4.4). • dispneja (glejte poglavje 4.4) • kolcanje
Bolezni prebavil	<ul style="list-style-type: none"> • obstrukcija črevesja • ileus: poročali so o primerih ileusa brez predhodnega kolitisa • megakolon • gastrointestinalna hemoragija • kolitis; v nekaterih primerih je bil kolitis povezan z zapleti, kot so ulceracija, krvavitev, ileus ali infekcija • tiflitis • ishemični kolitis • ulcerozni kolitis • simptomatično ali asimptomatično povečanje vrednosti encimov pankreasa • perforacija črevesja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<ul style="list-style-type: none"> • steatohepatitis • jetrna steatoza
Bolezni kože in podkožja	<ul style="list-style-type: none"> • kožne reakcije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • krči
Bolezni sečil	<ul style="list-style-type: none"> • okvara ledvic in akutna odpoved ledvic, običajno pri bolnikih, ki se okužijo in/ali imajo pomanjkanje volumna zaradi hude gastrointestinalne toksičnosti[‡] • ledvična insuficienca[‡]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<ul style="list-style-type: none"> • reakcija na mestu infundiranja
Preiskave	<ul style="list-style-type: none"> • povišane vrednosti amilaze • povišane vrednosti lipaze • hipokaliemija • hiponatriemija, večinoma povezana z diarejo in bruhanjem • redko so poročali o povišanih ravneh transaminaz (npr., AST in ALT) brez napredovanja metastaz na jetrih.

[‡]npr. pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, bronhopulmonalna aspergiloza, sistemska okužba s *Candido*.

[†]e.g. okužba z virusom Herpes zoster, gripa, reaktivacija okužbe z virusom hepatitisom B, kolitis, ki ga povzroča citomegalovirus.

* Opazili so nekaj redkih primerov ledvične insuficienca, hipotenzije in kardiocirkulatorne odpovedi pri bolnikih, ki so doživeli epizode dehidracije v povezavi z drisko in/ali bruhanjem ali sepsom.

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 z odmerki do približno dvakrat višjimi od priporočenega terapevtskega odmerka, kar je lahko usodno. Najbolj značilna neželena učinka, o katerih so poročali, sta bila huda nevtropenija in huda diareja.

Obvladovanje

Za irinotekan ni znanega antidota. Uvesti je treba najboljšo možno podporno oskrbo za preprečitev dehidracije zaradi diareje in za zdravljenje morebitnih infekcijskih zapletov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Citostatični zaviralec topoizomeraze I, oznaka ATC: L01CE02.

Mehanizem delovanja

Eksperimentalni podatki:

Irinotekan je polsintezni derivat kamptotecina. Je antineoplastično zdravilo, ki deluje kot specifični inhibitor topoizomeraze I DNA. V večini tkiv se s karboksilesterazo presnovi v SN-38, ki na prečiščeno topoizomerazo I deluje aktivneje kot irinotekan in je proti več linijam mišjih in človeških tumorskih celic bolj citotoksičen kot irinotekan. Inhibicija topoizomeraze I DNA z irinotekanom ali SN-38 povzroči okvaro ene vijačnice DNA; to blokira replikacijske vilice DNA in povzroči citotoksične učinke. Ugotovljeno je, da je citotoksična aktivnost časovno odvisna in specifična za fazo S.

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

Poleg tega ima irinotekan *in vivo* široko protitumorsko aktivnost proti mišjim tumorskim modelom (pankreatični duktalni adenokarcinom P03, mamarni adenokarcinom MA16/C, adenokarcinom kolona C38 in C51) in proti človeškim ksenograftom (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 protitumorske aktivnosti je najpomembnejši farmakološki učinek irinotekana inhibicija acetilholinesteraze.

Klinični podatki:

Kombinirano zdravljenje prve izbire metastatskega kolorektalnega raka

Kombinirano zdravljenje s folinsko kislino in 5-fluorouracilom

Študijo III. faze so opravili pri 385 predhodno nezdravljenih bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih bodisi po shemi na vsaka 2 tedna (glejte poglavje 4.2) ali po shemi vsak teden. V shemi na vsaka 2 tedna je uporabi 180 mg/m² irinotekanijevega klorida trihidrata enkrat na vsaka 2 tedna, prvi dan sledila infuzija folinske kisline (200 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji) in 5-fluorouracila (400 mg/m² v intravenskem bolusu, ki mu sledi 600 mg/m² v 22-urni intravenski infuziji). Drugi dan sta folinska kislina in 5-fluorouracil uporabljena v istih odmerkih in shemah. V tedenski shemi je uporabi 80 mg/m² irinotekanijevega klorida trihidrata sledila infuzija folinske kisline (500 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji) in nato 5-fluorouracila (2.300 mg/m² v 24-urni intravenski infuziji) v teku 6 tednov.

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

	Kombinirano zdravljenje (n=198)		Tedenska shema odmerjanja (n=50)		Dvotedenska shema odmerjanja (n=148)	
	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA
Delež odgovorov (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Vrednost p	p < 0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediani čas do napredovanja (mesece)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Vrednost p	p < 0,001		NZ		p=0,001	
Mediano trajanje odgovora (mesece)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Vrednost p	NZ		p=0,043		NZ	
Mediano trajanje odgovora in stabilizacije (mesece)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Vrednost p	p < 0,001		NZ		p=0,003	
Mediani čas do napredovanja bolezni (mesece)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Vrednost p	p=0,0014		NZ		p < 0,001	
Mediano preživetje (mesece)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Vrednost p	p=0,028		NZ		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinska kislina

NZ: ni značilno

*: po protokolu analize populacije

V tedenski shemi odmerjanja je bila pogostnost hude diareje 44,4 % pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/FA, in 25,6 % pri bolnikih, zdravljenih samo s 5FU/FA. Pogostnost hude nevtropenije (število nevtrofilcev < 500 celic/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 bil mediani čas do dokončnega poslabšanja zmogljivostnega stanja v skupini, ki je dobivala kombinacijo z irinotekanom, značilno daljši 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 irinotekanom vselej daljši. Razvoj celotnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja (*Global Health Status/Quality of Life*) je bil v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje z irinotekanom, nekoliko, čeprav ne značilno boljši, kar kaže, da je učinkovitost irinotekana v kombiniranem zdravljenju mogoče doseči, ne da bi poslabšali kakovost življenja.

Kombinirano zdravljenje z bevacizumabom

V randomiziranem, dvojno slepem, aktivno kontroliranem kliničnem preskušanju III. faze so ocenjevali bevacizumab v kombinaciji z irinotekanom/5FU/FA kot zdravljenje prve izbire pri metastatskem raku kolona ali rektuma (študija AVF2107g). Z dodajanjem bevacizumaba v kombinacijo irinotekan/5FU/FA se je celokupni čas preživetja statistično značilno povečal. Klinične koristi, merjene s celokupnim časom preživetja, so zaznali pri vseh prej navedenih skupinah bolnikov, vključno s tistimi, opredeljenimi po starosti, spolu, stanju zmogljivosti, lokaciji primarnega tumorja, številu prizadetih organov in trajanju metastatske bolezni. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba. Rezultati učinkovitosti, zbrani v študiji AVF2107g so povzeti v spodnji tabeli.

	AVF2107g	
	Krak 1 Irinotekan/5FU/FA + Placebo	Krak 2 Irinotekan/5FU/FA + Avastin ^a
Število bolnikov	411	402
Celokupno preživetje		
Mediani čas (mesece)	15,6	20,3
95 % interval zaupanja	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Stopnja tveganja ^b		0,660
Vrednost p		0,00004
Preživetje brez napredovanja		
Mediani čas (mesece)	6,2	10,6
Stopnja tveganja		0,54
Vrednost p		< 0,0001
Celokupni odgovor		
Stopnja (%)	34,8	44,8
95 % interval zaupanja	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Vrednost p		0,0036
Trajanje odgovora		
Mediani čas (mesece)	7,1	10,4
25-75 odstotkov (mesece)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg vsaka 2 tedna

^b Relativno glede na kontrolni krak.

Kombinirano zdravljenje s cetuksimabom

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

Podatke o učinkovitosti, zbrane v tej študiji, povzema spodnja preglednica:

Spremenljivka/statistika	Celotna populacija		Populacija z divjim tipom KRAS	
	Cetuksimab in FOLFIRI (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Cetuksimab in FOLFIRI (n=172)	FOLFIRI (n=176)
ODO				
% (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	
PBN				
Razmerje ogroženosti (95 % 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 5FU/FA, ODD = objektivni delež odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom), PBN = čas preživetja brez napredovanja

Kombinirano zdravljenje s kapecitabinom

Podatki randomizirane, kontrolirane študije III. faze (CAIRO) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 1.000 mg/m² 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom za zdravljenje prve izbire bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. Osemsto dvajset (820) bolnikov je bilo randomiziranih na zaporedno (sekvenčno) (n=410) ali na kombinirano zdravljenje (n=410). Zaporedno zdravljenje je obsegalo zdravljenje prve izbire s kapecitabinom (1.250 mg/m², dvakrat dnevno, 14 dni), zdravljenje druge izbire z irinotekanom (350 mg/m² 1. dan) in zdravljenje tretje izbire s kombinacijo kapecitabina (1.000 mg/m², dvakrat dnevno, 14 dni) in oksaliplatin (130 mg/m² 1. dan). Kombinirano zdravljenje je obsegalo zdravljenja prve izbire s kapecitabinom (1.000 mg/m², dvakrat dnevno, 14 dni), kombinirano z irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI) in zdravljenje druge izbire s kapecitabinom (1.000 mg/m², dvakrat dnevno, 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan). Vsi cikli zdravljenja so bili uporabljeni v 3-tedenskih presledkih. Z zdravljenjem prve izbire je bilo mediano preživetje brez napredovanja v populaciji z-namenom-zdravljenja, 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, kontrolirane študije II. faze (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m² 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom za zdravljenje prve izbire bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. Sto petnajst (115) bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom (XELIRI) in bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m², dvakrat dnevno 2 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); skupaj 118 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom: kapecitabin (1.000 mg/m², dvakrat dnevno 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 populaciji z-namenom-zdravljenja 80 % (XELIRI in bevacizumab) v primerjavi s 74 % (XELOX in

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

Monoterapija 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 5FU ni bil uspešen. Učinkovitost irinotekana so ocenili pri 765 bolnikih, ki so imeli pri vstopu v študijo dokumentirano napredovanje bolezni ob zdravljenju s 5FU.

	III. faza					
	Irinotekan v primerjavi s podporno oskrbo			Irinotekan v primerjavi s 5FU		
	Irinotekan n=183	Podporna oskrba n=90	Vrednost p	Irinotekan n=127	5FU n=129	Vrednost p
Preživetje brez napredovanja po 6 mesecih (%)	n/s	n/s		33,5*	26,7	p=0,03
Preživetje po 12 mesecih (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Mediano preživetje (meseči)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

n/s = navedba smiselno ni potrebna

* statistično značilna razlika

V študijah II. faze, opravljenih pri 455 bolnikih s shemo odmerjanja na 3 tedne, je bilo preživetje brez napredovanja po 6 mesecih 30 %, mediano preživetje pa je bilo 9 mesecev. Mediani čas do napredovanja je bil 18 tednov.

Izvajali so tudi neprimerjalne študije II. faze pri 304 bolnikih, zdravljenih po tedenski shemi odmerjanja, z odmerki 125 mg/m² v obliki 90-minutne intravenske infuzije, 4 zaporedne tedne, po katerih sta sledila 2 tedna prekinitve. V teh študijah je bil mediani čas do napredovanja 17 tednov in mediani čas preživetja 10 mesecev. Varnostne značilnosti so bile ob tedenski shemi odmerjanja pri 193 bolnikih, ob začetnem odmerku 125 mg/m², podobne kot v shemi odmerjanja na 3 tedne. Mediani čas do pojava prvega tekočega blata je bil 11 dni.

Kombinacija s cetuksimabom po odpovedi citotoksičnega zdravljenja, ki vključuje irinotekan

Učinkovitost kombinacije cetuksimaba in irinotekana so raziskali v dveh kliničnih študijah. Kombinirano zdravljenje je dobilo skupno 356 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo EGFR, pri katerih je bila pred kratkim neuspešna citotoksična terapija, ki je vključevala irinotekan, in so hkrati imeli zmogljivostni status po Karnofskem najmanj 60 (večina jih je imela zmogljivostni status po Karnofskem \geq 80).

EMR 62 202-007: V randomizirani študiji so primerjali kombinacijo cetuksimaba in irinotekana (218 bolnikov) z monoterapijo cetuksimaba (111 bolnikov).

IMCL CP02-9923: V odprti študiji z enim krakom so raziskovali kombinirano zdravljenje pri 138 bolnikih.

Podatke o učinkovitosti iz teh študij povzema spodnja tabela:

Študija	N	ODO		SNB		PBN (meseči)		CP (meseči)	
		n (%)	95 % IZ	n (%)	95 % IZ	Mediana	95 % IZ	Mediana	95 % IZ
Cetuksimab + irinotekan									
EMR 62 202-	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

007									
IMCL CP02- 9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuksimab									
EMR 62 202- 007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

IZ = interval zaupanja, SNB = stopnja nadzora bolezni (bolniki s popolnim odzivom, delnim odzivom ali stabilnim stanjem bolezni vsaj 6 tednov), ODO = objektivni delež odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom), CP = celokupni čas preživetja, PBN = preživetje brez napredovanja bolezni.

Učinkovitost kombinacije cetuksimaba z irinotekanom je bila boljša od monoterapije s cetuksimabom v smislu objektivnega deleža odziva (ODO), stopnje nadzora bolezni (SNB) in preživetja brez napredovanja bolezni (PBN). Randomizirana študija ni pokazala učinkov na celokupno preživetje (stopnja tveganja 0,91, $p=0,48$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

V študiji I. faze, izvedeni pri 60 bolnikih, z režimom odmerjanja 30-minutne intravenske infuzije od 100 do 750 mg/m^2 na vsake tri tedne, je bil porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) 157 l/m^2 .

Vezava na beljakovine v plazmi *in vitro* je za irinotekan približno 65 % in za SN-38 približno 95 %.

Biotransformacija

Študije masnega ravnotežja in presnove zdravila označenega s ^{14}C so pokazale, da se več kot 50 % intravensko apliciranega odmerka irinotekana izloči v nespremenjeni obliki, 33 % z blatom, pretežno skozi žolč, in 22 % v urinu.

Vsaj 12 % odmerka gre na račun dveh presnovnih poti:

- hidroliza z encimom karboksilesteraza v aktivni presnovek SN-38, SN-38 se izloča v glavnem z glukuronidacijo in nato z žolčem in skozi ledvice (manj kot 0,5 % odmerka irinotekana). Glukuronid SN-38 se nato verjetno hidrolizira v črevesju.
- oksidativna presnova, odvisna od encimov citokroma P450 3A, ki povzroči odpiranje zunanlega piperidinskega obroča s tvorbo APC (derivat aminopentanojske kisline) in NPC (primarni aaminski derivat) (glejte poglavje 4.5).

Nespremenjeni irinotekan je glavna oblika v plazmi, sledijo pa ji APC, glukuronid SN-38 in SN-38. Samo SN-38 ima značilno citotoksično delovanje.

Izločanje

V študiji I. faze, izvedeni pri 60 bolnikih, in shemo odmerjanja v obliki 30-minutne intravenske infuzije od 100 do 750 mg/m^2 vsake tri tedne, je irinotekan pokazal dvofazni ali trifazni profil izločanja. Povprečni očistek iz plazme je bil 15 l/h/m^2 . Povprečni plazemski razpolovni čas v prvi fazi trifaznega modela je bil 12 minut, v drugi fazi 2,5 ure in v končni fazi je bil razpolovni čas 14,2 ure. SN-38 je kazal dvofazni profil izločanja s povprečnim končnim razpolovnim časom izločanja 13,8 ure.

Očistek irinotekana je zmanjšan za približno 40 % pri bolnikih z bilirubinemijo med 1,5- in 3-kratno zgornjo normalno vrednostjo. Pri teh bolnikih odmerki irinotekana 200 mg/m² vodi do plazemske izpostavljenosti zdravilu, ki je primerljiva tisti, opaženi pri bolnikih z rakom z normalnim delovanjem jeter pri odmerku 350 mg/m².

Linearnost/nelinearnost

Pri 148 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih po različnih shemah in z različnimi odmerki v študijah II. faze, so opravili populacijsko farmakokinetično analizo irinotekana. Farmakokinetični parametri, ocenjeni s pomočjo modela treh razdelkov, so bili podobni tistim, opaženim v študijah I. faze. Vse študije so pokazale, da izpostavljenost irinotekanu (CPT-11) in SN-38 narašča sorazmerno z uporabljenim odmerkom CPT-11; njuna farmakokinetika je neodvisna od števila predhodnih ciklov in sheme odmerjanja.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Intenzivnost glavnih toksičnih učinkov, ki so povezani z irinotekanom (npr. levkoneutropenija in driska), so povezana z izpostavljenostjo (AUC) učinkovini in presnovku SN-38. Opazili so pomembne korelacije med hematološko toksičnostjo (zmanjšanjem števila belih krvničk in nevtrofilcev pod najnižje dosežene vrednosti (nadir)) ali intenzivnostjo diareje ter vrednosti AUC irinotekana in presnovka SN-38 v monoterapiji.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1:

Uridindifosfat-glukuronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1) sodeluje pri presnovni deaktivaciji aktivnega presnovka irinotekana SN-38 v neaktivni SN-38 glukuronid (SN-38G). Gen za UGT1A1 je zelo polimorfen, zato pride med posamezniki do različnih presnovnih zmogljivosti. Najbolj znani genetski variaciji UGT1A1 sta UGT1A1*28 in UGT1A1*6. Ti variaciji in druga prirojena pomanjkanja ekspresije UGT1A1 (npr. Crigler-Najjarov in Gilbertov sindrom) so povezana z zmanjšano aktivnostjo encima.

Pri bolnikih, ki slabo presnavljajo UGT1A1 (npr. homozigoti za variaciji UGT1A1*28 ali *6), obstaja povečano tveganje za hude neželene reakcije, kot sta nevtropenija in driska po uporabi irinotekana, kar je posledica kopičenja SN-38. Glede na podatke več metaanaliz je tveganje večje pri bolnikih, ki prejemajo irinotekan v odmerkih >180 mg/m² (glejte poglavje 4.4).

Za prepoznavanje bolnikov, pri katerih obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije in driske, se lahko uporablja genotipizacija UGT1A1. Pogostost pojavljanja homozigotnega alela UGT1A1*28 pri evropski, afriški, bližnjevzhodni in latinski populaciji je 8–20 %. Variacija *6 pri teh populacijah praktično ni prisotna. Pogostost genotipa *28/*28 pri vzhodnoazijski populaciji je okrog 1–4 %, *6/*28 3–8 % in *6/*6 2–6 %. Pogostost genotipa *28/*28 pri srednjeazijski in južnoazijski populaciji je okrog 17 %, *6/*28 4 % in *6/*6 0,2 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irinotekan in SN-38 sta se izkazala za mutagena tako v *in vitro* testih kromosomske aberacije na celicah ovarijev kitajskega hrčka, kot tudi v *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših.

Vendar pa je bilo dokazano, da pri Amesovem testu nista kazala mutagenih učinkov.

Pri podganah, ki so enkrat tedensko 13 tednov dobivale najvišji odmerek 150 mg/m² (kar je manj kot polovica priporočenega odmerka za ljudi), niso poročali o z zdravljenjem povezanih tumorjih v 91 tednih po koncu zdravljenja.

Izvedli so študije toksičnosti posamičnih in ponavljajočih se odmerkov irinotekana pri miših, podganah in psih. Glavni toksični učinki so bili vidni na hematopoetskem in limfatičnem sistemu. Pri psih so poročali o zapozneli diareji, povezani z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih je bila opažena tudi alopecija.

Resnost teh učinkov je bila povezana z odmerkom in je bila reverzibilna.

Reprodukcija

Irinotekan je bil teratogen za podgane in kunce pri odmerkih, nižjih od terapevtskih odmerkov pri ljudeh. Mladiči zdravljenih podgan z zunanjimi anomalijami so izkazovali zmanjšano plodnost. Tega niso opazili pri morfološko normalnih mladičih. Pri brejih podganjih samicah so opazili zmanjšano težo placent in zmanjšano sposobnost preživetja zarodka ter povečanje vedenjskih motenj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420)
mlečna kislina (E270)
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH na 3,5)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Ni znanih primerov inkompatibilnosti.
Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 2 leti.

Po rekonstituciji:

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri temperaturi 25 °C ali do 48 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas običajno ne sme preseči 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je rekonstitucija opravljena v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja rekonstituirane raztopine glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Irinotekanijev klorid Kabi 40 mg/2 ml koncentrat za raztopino za infundiranje:

6 ml cevna viala iz stekla tipa I jantarjeve barve, zaprta z zamaškom iz klorobutilne ali bromobutilne gume in aluminijastim pokrovčkom s plastično odstranljivo zaporko. Vsaka viala je lahko obdana s skrčljivim ovojem, skupaj s plastičnim dnom, ali pa ne.

Irinotekanijev klorid Kabi 100 mg/5 ml koncentrat za raztopino za infundiranje:

6 ml cevna viala iz stekla tipa I jantarjeve barve, zaprta z zamaškom iz klorobutilne ali bromobutilne gume in aluminijastim pokrovčkom s plastično odstranljivo zaporko. Vsaka viala je lahko obdana s skrčljivim ovojem, skupaj s plastičnim dnom, ali pa ne.

Irinotekanijev klorid Kabi 300 mg/15 ml koncentrat za raztopino za infundiranje:

20 ml cevna viala iz stekla tipa I jantarjeve barve, zaprta z zamaškom iz klorobutilne ali bromobutilne gume in aluminijastim pokrovčkom s plastično odstranljivo zaporko. Vsaka viala je lahko obdana s skrčljivim ovojem, skupaj s plastičnim dnom, ali pa ne.

Irinotekanijev klorid Kabi 500 mg/25 ml koncentrat za raztopino za infundiranje:

30 ml cevna viala iz stekla tipa I jantarjeve barve, zaprta z zamaškom iz klorobutilne ali bromobutilne gume in aluminijastim pokrovčkom s plastično odstranljivo zaporko. Vsaka viala je lahko obdana s skrčljivim ovojem, skupaj s plastičnim dnom, ali pa ne.

Zdravilo Irinotekanijev klorid Kabi 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v pakiranjih 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml in 500 mg/25 ml, vsako pakiranje vsebuje eno vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje

Z irinotekanom morate ravnati previdno, tako kot z vsemi antineoplastičnimi zdravili. Rekonstitucijo mora opraviti usposobljeno osebje na zato namenjenem mestu in pod aseptičnimi pogoji. Upoštevati je treba previdnostne ukrepe, da bi preprečili stik s kožo in sluznicami.

Navodila za rekonstitucijo

Zdravilo Irinotekanijev klorid Kabi koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjen za intravensko infundiranje šele po rekonstituciji. Pred uporabo ga je treba rekonstituirati z ustreznimi topili, bodisi z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za infundiranje. S kalibrirano brizgo aseptično izvlomite koncentrat za raztopino zdravila Irinotekanijev klorid Kabi iz viala in ga vbrizgajte v 250 ml infuzijsko vrečo ali steklenico. Infuzijo morate dobro premešati z ročnim vrtenjem.

Končna raztopina je bistra, brezbarvna do rahlo rumeno obarvana in brez vidnih delcev.

Če je v vialah ali po rekonstituciji vidna oborina, morate zdravilo zavreči v skladu s standardnimi postopki za citotoksične snovi.

Navodila za zaščito med pripravo raztopine irinotekana za infundiranje

1. Uporabiti morate zaščitno komoro ter nositi zaščitne rokavice in zaščitno haljo. Če ni na voljo zaščitne komore, morate nositi prekrivalo za usta in zaščitna očala.
2. Odprte vsebnike, npr. injekcijske viala in infuzijske steklenice ter porabljene kanile, brizge, katetre, cevke in ostanke citostatikov morate obravnavati kot nevarne odpadke. Odstraniti jih morate v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z NEVARNIMI ODPADKI.
3. V primeru razlitja upoštevajte naslednja navodila:
 - nositi morate ustrezna zaščitna oblačila,
 - razbito steklo morate zbrati in odložiti v vsebnik za NEVARNE ODPADKE,
 - kontaminirane površine morate pravilno izplakniti z veliko količino mrzle vode,
 - izplaknjene površine morate nato temeljito obrisati, za brisanje uporabljeni material pa odložiti med NEVARNE ODPADKE.
4. Če pride irinotekan v stik s kožo, morate predel izplakniti z veliko tekoče vode in ga nato umiti z milom in vodo. V primeru stika s sluznico morate tisti predel temeljito umiti z vodo. Če imate kakršne koli težave, se posvetujte z zdravnikom.
5. Če pride irinotekan v stik z očmi, jih temeljito umijte z veliko vode. Takoj se posvetujte z oftalmologom.

Odstranjevanje

Vso opremo, ki jo uporabite za pripravo in dajanje irinotekana oz. z njim kako drugače pride v stik, morate odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s citotoksičnimi snovmi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

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

H/09/00802/001-004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23. 03. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 13.01.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.08.2024