

1. IME ZDRAVILA

Irinotekanijev klorid medac 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje 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).

Pomožne snovi: sorbitol (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra rumena raztopina.

pH: 3,0 – 3,8

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Irinotekanijev klorid medac je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredujočim kolorektalnim rakom:

- kot monoterapija pri bolnikih, pri katerih ni bil uspešen uveljavljen režim zdravljenja, ki vključuje 5-fluorouracil;
- v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinsko kislino pri bolnikih, ki še niso dobivali kemoterapije za napredujočo bolezen.

Kombinacija zdravila Irinotekanijev klorid medac in cetuksimaba je indicirana za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z izraženim receptorjem epidermalnega rastnega faktorja (EGFR) po neuspešnem zdravljenju s citotoksičnimi zdravili, vključno z irinotekanom.

Kombinacija zdravila Irinotekanijev klorid medac in 5-fluorouracila, folinske kisline in bevacizumaba je indicirana za primarno zdravljenje bolnikov z metastatskim karcinomom kolona ali danke.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za odrasle. Po razredčenju je treba raztopino irinotekana za infundiranje infundirati v periferno ali centralno veno.

Priporočeno odmerjanje

Monoterapija (pri bolnikih, ki so se že zdravili)

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

Kombinirano zdravljenje (pri bolnikih, ki se še niso zdravili)

Varnost in učinkovitost irinotekana v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) in folinsko kislino (FA) sta bili ocenjeni v naslednjem režimu (glejte poglavje 5.1).

Irinotekan in 5-FU/FA v režimu na vsaka dva tedna

Priporočeni odmerek irinotekana je 180 mg/m², enkrat na dva tedna v 30- do 90-minutni intravenski infuziji, ki ji sledi infuzija folinske kisline in 5-fluorouracila.

Za odmerjanje in način uporabe v kombinaciji s cetuksimabom preberite povzetek glavnih značilnosti cetuksimaba. Po navadi se uporablja enak odmerek irinotekana kot v predhodnih ciklikih režima, ki je vseboval irinotekan. Irinotekana se ne sme uporabiti prej kot eno uro po zaključenem infundiranju cetuksimaba.

Za odmerjanje in način uporabe bevacizumaba preberite povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba.

Prilagoditve odmerkov

Irinotekan se sme uporabiti šele, ko se vsi neželeni učinki ustrezno ublažijo do stopnje 0 ali 1 po razvrstitvi NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) in ko z zdravljenjem povezana driska popolnoma mine.

Na začetku naslednjega infundiranja je treba odmerek irinotekana in 5-FU, kadar to pride v poštev, zmanjšati glede na najhujšo stopnjo neželenih učinkov pri prejšnjem infundiranju. Zdravljenje je treba odložiti za teden ali dva, da bi z zdravljenjem povezani neželeni učinki izginili.

Če se pojavijo naslednji neželeni učinki, je treba odmerek irinotekana in/ali 5-FU, kadar to pride v poštev, zmanjšati za 15 – 20 %:

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

Treba je upoštevati priporočila glede prilagoditev odmerjanja cetuksimaba pri kombiniranju z irinotekanom, navedena v povzetku glavnih značilnosti tega zdravila.

Prilagoditve odmerjanja bevacizumaba, ko se uporablja v kombinaciji z irinotekanom/5-FU/FA, so opisane v povzetku glavnih značilnosti bevacizumaba.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z irinotekanom je treba nadaljevati, dokler se ne pojavita objektivno napredovanje bolezni ali nesprejemljiva toksičnost.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Monoterapija

Začetni odmerek irinotekana se pri bolnikih s stanjem zmogljivosti ≤ 2 po Svetovni zdravstveni organizaciji določi glede na koncentracijo bilirubina v krvi (do trikratnika zgornje meje normalnega območja [ZNM]). Pri takih bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom, povečanima za več kot 50 %, je očistek irinotekana manjši (glejte poglavje 5.2), tveganje za hematotoksične učinke pa je zato večje. Zato je treba v tej skupini bolnikov vsak teden kontrolirati celotno krvno sliko.

- Za bolnike z bilirubinom do 1,5-kratne zgornje meje normalnega območja (ZNM) je priporočen odmerek irinotekana 350 mg/m².
- Za bolnike z bilirubinom od 1,5- do 3-kratne ZNM je priporočen odmerek irinotekana 200 mg/m².
- Bolnikov z bilirubinom nad 3-kratno ZNM ne smemo zdraviti z irinotekanom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

O zdravljenju z irinotekanom v kombinaciji z drugimi citostatiki pri bolnikih z okvaro jeter ni podatkov.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Irinotekana ni priporočljivo dajati bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic, ker študij pri tej populaciji ni bilo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši

Specifične farmakokinetične študije pri starejših ljudeh niso bile opravljene. Ker pa je zmanjšanje bioloških funkcij v tej populaciji pogostejše, je treba skrbno določiti odmerek za vsakega bolnika posebej. Ta populacija potrebuje intenzivnejši nadzor (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

- Kronična vnetna bolezen črevesa in/ali obstrukcija črevesa (glejte poglavje 4.4);
- huda preobčutljivost za irinotekanijev klorid trihidrat ali katerokoli pomožno snov v zdravilu Irinotekanijev klorid medac;
- nosečnost in dojenje (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- raven bilirubina nad 3-kratno zgornjo mejo normalnega območja (glejte poglavje 4.4);
- huda prizadetost kostnega mozga;
- stanje zmogljivosti > 2 po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije;
- sočasna uporaba šentjanževke (glejte poglavje 4.5).

Informacije o dodatnih kontraindikacijah, ki se nanašajo na cetuksimab ali bevacizumab, preberite v povzetkih glavnih značilnosti teh zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Irinotekan se sme uporabljati samo v specializiranih enotah za citotoksično kemoterapijo in samo pod nadzorom zdravnika z izkušnjami na področju onkološke kemoterapije.

Irinotekan naj bi, glede na naravo in incidenco neželenih učinkov, v naslednjih primerih predpisali samo potem, ko pretehtamo pričakovane koristi v primerjavi z možnimi terapevtskimi tveganji:

- pri bolnikih, ki imajo kakšen dejavnik tveganja, zlasti tistih, ki imajo stanje zmogljivosti = 2 po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije;
- v tistih redkih primerih, ko je verjetno, da bolnik ne bo upošteval priporočil za obvladovanje neželenih učinkov (potreba po takojšnjem in podaljšanem antidiaroičnem zdravljenju, v kombinaciji z izdatnim vnosom tekočin ob nastopu pozne driske). Pri takih bolnikih je priporočljiv strog bolnišnični nadzor.

V monoterapiji se irinotekan po navadi uporablja v režimu odmerjanja na tri tedne. Vendar pri bolnikih, ki utegnejo potrebovati natančnejše spremljanje ali jih posebej ogroža huda nevtropenija, pride v poštev tedenski režim odmerjanja (glejte poglavje 5.1).

Pozna driska

Bolniki morajo biti seznanjeni z nevarnostjo pozne driske, ki se pojavi več kot 24 ur po uporabi irinotekana in kadarkoli pred naslednjim ciklusom zdravljenja. V monoterapiji je bil mediani čas pojava prvega tekočega blata peti dan po infundiranju irinotekana. Bolniki morajo o njegovem pojavu hitro obvestiti zdravnika in takoj začeti ustrezno zdravljenje.

Driska bolj ogroža bolnike, ki so se pred tem zdravili z obsevanjem trebuha ali medenice, tiste z izhodiščno hiperlevkocitozo, tiste s stanjem zmogljivosti ≥ 2 in ženske. Driska, ki ni ustrezno zdravljena, je lahko smrtno nevarna, zlasti če je bolnik obenem nevtropeničen.

Takoj po pojavu prvega tekočega blata mora bolnik začeti piti veliko napitkov z elektroliti in nemudoma začeti ustrezno antidiaroično zdravljenje. To antidiaroično zdravljenje mu bo predpisal zdravnik, ki je predpisal irinotekan. Ob odpustu iz bolnišnice je bolnikom treba predpisati zdravila, tako da lahko začnejo zdraviti drisko takoj, ko se pojavi. Poleg tega morajo, ko/če se pojavi driska, obvestiti zdravnika ali oddelek, kjer so se zdravili z irinotekanom.

Trenutno priporočeno antidiaroično zdravljenje obsega velike odmerke loperamida (4 mg kot začetni odmerek, nato po 2 mg vsaki dve uri). Zdravljenje se mora nadaljevati še 12 ur po zadnjem tekočem blatu, odmerka pa se ne sme spreminjati. Loperamid se v teh odmerkih nikakor ne sme uporabljati več kot 48 ur zapored, ker obstaja nevarnost paralitičnega ileusa. Prav tako se ne sme uporabljati manj kot 12 ur.

Če je driska povezana s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³), je treba poleg antidiaroičnega zdravljenja profilaktično uporabiti tudi širokospektralni antibiotik.

Poleg antibiotičnega zdravljenja je za obvladanje driske priporočljiva hospitalizacija, če ima bolnik:

- drisko, ki jo spremlja povišana telesna temperatura;
- hudo drisko (in potrebuje intravensko rehidracijo);
- drisko, ki traja več kot 48 ur po začetku zdravljenja z velikimi odmerki loperamida.

Loperamida se ne sme uporabljati profilaktično, niti pri bolnikih, ki so v prejšnjih ciklikih doživeli pozno drisko.

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

Hematologija

Med zdravljenjem z irinotekanom so priporočljive tedenske kontrole celotne krvne slike. Bolniki morajo biti seznanjeni z nevarnostjo nevtropenije in s tem, kako pomemben znak je povišana telesna temperatura. Febrilna nevtropenija (temperatura > 38 °C in število nevtrofilcev ≤ 1.000 celic/mm³) zahteva nujno bolnišnično zdravljenje z intravenskimi širokospektralnimi antibiotiki.

Bolnikom, ki so doživeli hude hematološke učinke, je pri naslednjih uporabah priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Bolnike s hudo drisko bolj ogrožajo okužbe in hematološki neželeni učinki. Bolnikom s hudo drisko je treba pregledati celotno krvno sliko.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo uridindifosfatglukuronoziltransferaze (UGT1A1)

UGT1A1 detoksicira SN-38 v glukuronid SN-38. Posamezniki s prirojenim pomanjkanjem encima UGT1A1 (Crigler-Najjarov sindrom tipa 1 in 2 ali tisti, ki so homozigoti za alel UGT1A1*28 [Gilbertov sindrom]) so v večji nevarnosti za toksične učinke irinotekana. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o manjšem začetnem odmerku.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Ob izhodišču in pred vsakim ciklusom je treba opraviti preiskave delovanja jeter.

Pri bolnikih, ki imajo bilirubin v območju od 1,5- do 3-kratne ZNM, so potrebne tedenske kontrole celotne krvne slike, ker je očistek irinotekana pri njih zmanjšan (glejte poglavje 5.2), zato je tveganje za hematotoksične učinke v tej populaciji večje. Glede bolnikov, ki imajo ravni bilirubina > 3-kratne ZNM, glejte poglavje 4.3.

Navzea in bruhanje

Pred vsakim zdravljenjem z irinotekanom je priporočljivo profilaktično zdravljenje z antiemetiki. Pogosto so poročali o slabosti in bruhanju. Bolnike, ki bruhamo in imajo hkrati pozno drisko, je treba za zdravljenje čim prej hospitalizirati.

Akutni holinergični sindrom

Če se pojavi akutni holinergični sindrom (opredeljen kot zgodnja driska in razni drugi simptomi, npr. znojenje, krči v trebuhu, solzenje, mioza in slinjenje), je treba uporabiti atropinijev sulfat (0,25 mg subkutano), če ni klinično kontraindiciran (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z astmo je potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki so doživeli akuten in hud holinergični sindrom, je ob naslednjih odmerkih irinotekana priporočljivo profilaktično uporabiti atropinijev sulfat.

Bolezni dihal

Pri zdravljenju z irinotekanom je občasno prišlo do intersticijske pljučne bolezni, ki se je kazala v obliki pljučnih infiltratov. Intersticijska pljučna bolezen je lahko smrtna. Dejavniki tveganja, ki so lahko povezani s pojavom intersticijske pljučne bolezni, vključujejo uporabo pnevmotoksičnih zdravil, zdravljenja z obsevanjem in uporabo kolonije stimulirajočih faktorjev. Pri bolnikih z dejavniki tveganja je treba pred zdravljenjem z irinotekanom in med njim pozorno opazovati respiratorne simptome.

Starejši bolniki

Pri starejših so biološke funkcije, zlasti delovanje jeter, pogosto zmanjšane, zato je treba v tej populaciji previdno določiti odmerek irinotekana (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z zaporo črevesa

Bolniki ne smejo dobiti irinotekana, dokler zapora črevesa ni odpravljena (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Raziskav pri tej populaciji niso opravili (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Drugo

Ker zdravilo vsebuje sorbitol, bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Pri bolnikih, ki so doživeli epizode dehidracije zaradi driske in/ali bruhanja ali sepso, so občasno opazili ledvično insuficienco, hipotenzijo ali odpoved srčnožilnega sistema.

Med zdravljenjem in vsaj še tri mesece po zaključku zdravljenja je treba uporabljati kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.6).

Sočasna uporaba irinotekana in močnih zaviralcev (npr. ketokonazola) ali induktorjev (npr. rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, šentjanževke) citokroma P450 3A4 (CYP3A4) se odsvetuje, ker lahko spremeni presnovo irinotekana (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije med irinotekanom in živčno-mišičnimi blokatorji ni mogoče izključiti. Ker irinotekan deluje antiholinesterazno, se lahko podaljša učinek živčno-mišične blokade suksametonija in pojavi se lahko antagonizem živčno-mišični blokadi z nedepolarizirajočimi zdravili.

Več študij je pokazalo, da sočasna uporaba antiepileptikov, ki inducirajo CYP3A (npr. karbamazepina, fenobarbitala ali fenitoina), zmanjša izpostavljenost irinotekanu, SN-38 in glukuronidu SN-38 ter zmanjša farmakodinamične učinke. Učinki takih antiepileptikov so se kazali z zmanjšanjem vrednosti AUC SN-38 in glukuronida SN-38 za 50 % ali več. Poleg indukcije encimov 3A citokroma P450 sta v manjšo izpostavljenosti irinotekanu in njegovim presnovkom morda vpletena tudi izrazitejša glukuronidacija in izrazitejše izločanje z žolčem.

V študiji je sočasna uporaba ketokonazola v primerjavi z uporabo samega irinotekana zmanjšala vrednost AUC glavnega oksidacijskega presnovka APC za 87 % in povečala vrednost AUC SN-38 za 109 %.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da zavirajo (npr. ketokonazol) ali inducirajo (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin) presnovo zdravil z encimom CYP3A4. Sočasna uporaba irinotekana z zaviralcem ali induktorjem te presnovne poti lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

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-odstotno zmanjšanje koncentracije aktivnega presnovka irinotekana, SN-38, v plazmi. Šentjanževka zmanjšuje koncentracijo SN-38 v plazmi, zato se je z irinotekanom ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

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

Ni podatkov, da bi cetuksimab vplival na varnostni profil irinotekana ali obratno.

V eni študiji so bile koncentracije irinotekana podobne pri bolnikih, ki so prejeli samo irinotekan/5-FU/FA, in tistih, ki so ga prejeli v kombinaciji z bevacizumabom. Pri delu bolnikov (približno 30 na terapevtsko skupino) so opravili analizo koncentracij SN-38, aktivnega presnovka irinotekana. Koncentracije SN-38 so bile pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo irinotekana/5-FU/FA in bevacizumaba, v povprečju večje za 33 % v primerjavi s tistimi, ki so prejeli samo irinotekan/5-FU/FA. Zaradi velikih razlik med bolniki in omejenega vzorca ni jasno, ali je povečanje koncentracije SN-38 dejansko posledica uporabe bevacizumaba. Pojavnost neželenih učinkov, in sicer driske in levkopenije, se je rahlo povečala. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo irinotekana/5-FU/FA in bevacizumaba, so poročali o več zmanjšanjih odmerkov irinotekana.

Bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem s kombinacijo irinotekana in bevacizumaba pojavijo huda driska, levkopenija ali nevtropenija, je treba prilagoditi odmere irinotekana, kot je opisano v poglavju 4.2.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi irinotekana pri nosečnicah.

Pri kuncih in podganah se je irinotekan izkazal za embriotoksičnega, fetotoksičnega in teratogenega. Zato se irinotekana med nosečnostjo ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi in moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do tri mesece po končanem zdravljenju. Če ženska zanosi, mora o tem nemudoma obvestiti lečečega zdravnika (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Pri doječih podganjih samicah so v mleku odkrili ¹⁴C-irinotekan. Ni znano, ali se pri ljudeh irinotekan izloča v materino mleko. Zaradi možnih škodljivih učinkov na dojene otroke je v obdobju zdravljenja z irinotekanom treba prekiniti dojenje (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti na možnost omotice in motenj vida, ki se lahko pojavijo v 24 urah po uporabi irinotekana, ter jim svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, če se pojavijo ti simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, se nanašajo na irinotekan. Ni podatkov, da bi cetuksimab vplival na varnostni profil irinotekana ali obratno. Pri kombiniranem zdravljenju s cetuksimabom so se pojavili dodatni neželeni učinki, značilni za zdravljenje s cetuksimabom (kot je aknam podoben izpuščaj – 88 %). Zato preberite tudi povzetek glavnih značilnosti za cetuksimab.

Informacije o neželenih učinkih pri kombinaciji z bevacizumabom preberite v povzetku glavnih značilnosti bevacizumaba.

O naslednjih neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo irinotekana, so poročali pri 765 bolnikih, ki so ga dobivali v monoterapiji v priporočenem odmerku 350 mg/m², in pri 145 bolnikih, ki so irinotekan dobivali v priporočenem odmerku 180 mg/m², v kombiniranem zdravljenju s 5-FU/FA v režimu na dva tedna.

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

Pogosto so poročali o pojavu hudega prehodnega akutnega holinergičnega sindroma. Glavni simptomi so bili opredeljeni kot zgodnja driska in različni drugi simptomi, kot so bolečine v trebuhu, konjunktivitis, rinitis, hipotenzija, vazodilatacija, potenje, mrzlica, slabo počutje, omotica, motnje vida, mioza, solzenje in čezmerno slinjenje. Pojavijo se med infundiranjem ali 24 ur po infundiranju zdravila Irinotekan medac koncentrat za raztopino za infundiranje. Ti simptomi izginejo po uporabi atropina (glejte poglavje 4.4).

Pozna driska

Monoterapija

Hudo drisko so opažali pri 20 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladovanje driske. V ocenjevalnih ciklikih jih je imelo hudo drisko 14 %. Mediani čas pojava prvega tekočega blata je bil peti dan po infundiranju irinotekana.

Kombinirano zdravljenje

Hudo drisko so opažali pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladovanje driske. V ocenjevalnih ciklikih jih je imelo hudo drisko 3,9 %.

Bolezni krvi

Nevtropenija

Nevtropenija je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; mediani čas do točke najmanjšega števila nevtrofilcev je bil pri monoterapiji in pri kombiniranem zdravljenju 8 dni.

Monoterapija

Nevtropenijo so ugotovili pri 78,7 % bolnikov, pri 22,6 % bolnikov je bila huda (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³). V ocenjevalnih ciklikih je imelo 18 % oseb < 1.000 nevtrofilcev/mm³, vključno s 7,6 %, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/mm³.

Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo do 22. dneva.

O povišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo so poročali pri 6,2 % bolnikov in v 1,7 % ciklusov.

Epizode okužb so se pojavile pri okoli 10,3 % bolnikov (2,5 % ciklusov) in so bile s hudo nevtropenijo povezane pri okoli 5,3 % bolnikov (1,1 % ciklusov) ter so v dveh primerih povzročile smrt.

Kombinirano zdravljenje

Nevtropenijo so ugotovili pri 82,5 % bolnikov, hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³) pa pri 9,8 % bolnikov.

V ocenjevalnih ciklikih je imelo 67,3 % oseb < 1.000 nevtrofilcev/mm³, vključno z 2,7 %, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/mm³.

Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo v od 7 do 8 dneh.

O povišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo so poročali pri 3,4 % bolnikov in v 0,9 % ciklusov.

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

Anemija

Monoterapija

Anemijo so opisali pri okoli 58,7 % bolnikov (8 % s hemoglobinom < 8 g/dl in 0,9 % s hemoglobinom < 6,5 g/dl).

Kombinirano zdravljenje

O anemiji so poročali pri 97,2 % bolnikov (2,1 % s hemoglobinom < 8 g/dl).

Trombocitopenija

Monoterapija

Trombocitopenijo (< 100.000 celic/mm³) so opazili pri 7,4 % bolnikov in v 1,8 % ciklusov, s številom trombocitov ≤ 50.000/mm³ pri 0,9 % bolnikov in v 0,2 % ciklusov.

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

Kombinirano zdravljenje

Trombocitopenijo (< 100.000 celic/mm³) so opazili pri 32,6 % bolnikov in v 21,8 % ciklusov. Hude trombocitopenije (< 50.000 celic/mm³) niso opazili.

V obdobju trženja zdravila so poročali o enem primeru periferne trombocitopenije s protitrombocitnimi protitelesi.

Neželeni učinki so povzeti v spodnji tabeli po pogostnostnih stopnjah MedDRA. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti: ≥ 1/10

Pogosti: ≥ 1/100 do < 1/10

Občasni: ≥ 1/1.000 do < 1/100

Redki: ≥ 1/10.000 do < 1/1.000

Zelo redki: < 1/10.000; neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	
Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	- huda pozna driska - huda navzea in bruhanje pri monoterapiji
Pogosti	- huda navzea in bruhanje pri kombiniranem zdravljenju - epizode dehidracije (povezane z drisko in/ali bruhanjem) - zaprtost, povezana z irinotekanom in/ali loperamidom
Občasni	- pseudomembranski kolitis (en primer je bil bakteriološko zabeležen: <i>Clostridium difficile</i>) - ledvična insuficienca, hipotenzija ali kardio-cirkulacijska odpoved kot posledica dehidracije, povezane z drisko in/ali bruhanjem - zapora črevesa, ileus, krvavitve v prebavilih
Redki	- kolitis, vključno z vnetjem slepega črevesa, ishemičnim in ulceroznim kolitisom - perforacija črevesa - med drugimi blagimi učinki so anoreksija, bolečine v trebuhu in mukozitis - simptomatski ali asimptomatski pankreatitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	- nevtropenija (reverzibilna in ne kumulativna) - anemija - trombocitopenija pri kombiniranem zdravljenju - epizode okužb pri monoterapiji
Pogosti	- febrilna nevtropenija - epizode okužb pri kombiniranem zdravljenju - epizode okužb, povezane s hudo nevtropenijo, ki so v treh primerih povzročile smrt - trombocitopenija pri monoterapiji
Zelo redki	poročali so o enem primeru periferne trombocitopenije s protitrombocitnimi protitelesi
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	alopecija (reverzibilna)
Občasni	blage kožne reakcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	povišana telesna temperatura ob odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije pri monoterapiji
Pogosti	- povišana telesna temperatura ob odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije pri kombiniranem zdravljenju - hud prehodni akutni holinergični sindrom (glavni simptomi so bili opredeljeni kot zgodnja driska in razni drugi simptomi, na primer bolečine v trebuhu, konjunktivitis, rinitis, hipotenzija, vazodilatacija, potenje, mrzlica, splošno slabo počutje, omotica, motnje vida, mioza, solzenje in povečano slinjenje) - astenija
Občasni	reakcije na mestu infundiranja
Preiskave	
Zelo pogosti	med kombiniranim zdravljenjem so opazili prehodno zvišanje (stopnji 1 in 2) serumskih ravni transaminaz, alkalne fosfataze ali bilirubina brez napredovanja metastaz na jetrih
Pogosti	- med monoterapijo so opazili prehodno, blago do zmerno zvišanje serumskih ravni transaminaz, alkalne fosfataze ali bilirubina brez napredovanja metastaz na jetrih - prehodno zvišanje (stopnja 3) serumskih ravni bilirubina pri kombiniranem zdravljenju - prehodno, blago do zmerno zvišanje serumskih ravni kreatinina

spc (SI) Irinotekanijev klorid medac 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Version date: 13.03.2010

Organski sistem	
Pogostnost	Neželeni učinki
Redki	• hipokaliemija in hiponatriemija
Zelo redki	• zvišanja ravni amilaze in/ali lipaze
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	• intersticijska pljučna bolezen, ki se kaže kot pljučni infiltrati • zgodnji učinki, na primer dispneja
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	• blage alergijske reakcije
Redki	• anafilaktične/anafilaktoidne reakcije
Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasni	• pri bolnikih s sepsa so opazili ledvično insuficienco, hipotenzijo ali kardio-cirkulacijsko odpoved
Srčne bolezni	
Redki	• hipertenzija med infundiranjem ali po njem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Redki	• zgodnji učinki, na primer mišične kontrakcije ali krči in parestezije
Bolezni živčevja	
Zelo redki	• prehodne motnje govora
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo redki	• sindrom tumorske lize

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikih odmerkov, približno dvakrat večjih od priporočenega terapevtskega odmerka, ki se lahko končajo s smrtjo. Najpomembnejša opisana neželena učinka sta bila huda nevtropenija in huda driska. Proti irinotekanu ni znanega antidota. Treba je uvesti maksimalno podporno oskrbo za preprečitev dehidracije zaradi driske in za zdravljenje morebitnih infekcijskih zapletov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX19

Eksperimentalni podatki

Irinotekan je polsintetični derivat kamptotecina. Je zdravilo z delovanjem na novotvorbe, ki deluje kot specifični inhibitor DNK topoizomeraze I. V večini tkiv se s karboksilesterazo presnovi v SN-38, ki na prečiščeno topoizomerazo I deluje močnejše kot irinotekan in je proti več linijam tumorskih celic glodavcev in ljudi bolj citotoksičen kot irinotekan. Inhibicija DNK topoizomeraze I z irinotekanom ali SN-38 povzroči poškodbe ene vijačnice DNK, ki blokirajo replikacijske vilice DNK in povzročijo citotoksičnost. Ugotovili so, da je citotoksična aktivnost časovno odvisna in specifična za fazo S.

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

Poleg tega ima irinotekan *in vivo* široko protitumorsko aktivnost 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

Monoterapija

Klinične študije faze II/III so opravili z režimom odmerjanja na vsake tri tedne pri več kot 980 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, pri katerih predhodni režim s 5-FU ni bil uspešen. Učinkovitost zdravljenja so ocenili pri 765 bolnikih, ki so imeli ob vstopu v raziskavo dokumentirano napredovanje bolezni pri zdravljenju s 5-FU.

Preskušanja faze III	Irinotekan v primerjavi s najboljšo podporno oskrbo (NPO)			Irinotekan v primerjavi s 5-fluorouracilom (5-FU)		
	irinotekan	NPO	vrednost p	irinotekan	5-FU	vrednost p
Število bolnikov	183	90		127	129	
Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih (%)	np	np		33,5	26,7	0,03
Preživetje po 12 mesecih (%)	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Mediano preživetje (mesece)	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351
np = ne pride v poštev						

V študijah faze II, opravljenih pri 455 bolnikih z režimom odmerjanja na vsake tri tedne, je bilo preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih 30-odstotno, mediano preživetje pa je bilo 9 mesecev. Mediani čas do napredovanja je bil 18 tednov.

Poleg tega so pri 304 bolnikih opravili neprimerjalne študije faze II s tedenskim režimom z odmerkom 125 mg/m² v 90-minutni intravenski infuziji štiri tedne zapored, čemur je sledil dvotedenski premor. V teh študijah je bil mediani čas do napredovanja 17 tednov, mediano preživetje pa 10 mesecev. Varnostni profil je bil v tedenskem režimu pri 193 bolnikih ob začetnem odmerku 125 mg/m² podoben kot v režimu na vsake tri tedne. Mediani čas pojava prvega tekočega blata je bil 11. dan.

Kombinirano zdravljenje

Študijo faze III so opravili pri 385 predhodno nezdravljenih bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih bodisi po režimu na dva tedna (glejte poglavje 4.2) ali po tedenskem režimu. V režimu na vsaka dva tedna aplikaciji irinotekana (na prvi dan) v odmerku 180 mg/m² na dva tedna sledi infundiranje folinske kisline (200 mg/m², v dvourni intravenski infuziji) in 5-fluorouracila (400 mg/m², v intravenskem bolusu in nato 600 mg/m², v 22-urni intravenski infuziji). Drugi dan se aplicirata folinska kislina in 5-fluorouracil v enakih odmerkih in razporedih. V tedenskem režimu sledi aplikaciji irinotekana v odmerku 80 mg/m² infundiranje folinske kisline (500 mg/m², v dvourni intravenski infuziji) in nato 5-fluorouracila (2300 mg/m², v 24-urni intravenski infuziji) v obdobju šestih tednov.

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

	Kombinirani režim (n = 198)		Tedenski režim (n = 50)		Režim na dva tedna (n = 148)	
	irinotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA	irinotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA	irinotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA
Stopnja odziva (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Vrednost p	< 0,001		0,045		0,005	
Mediani čas do napredovanja bolezni (meseči)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Vrednost p	< 0,001		NS		0,001	
Mediano trajanje odziva (meseči)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Vrednost p	NS		0,043		NS	
Mediano trajanje odziva in stabilizacije (meseči)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Vrednost p	< 0,001		NS		0,003	
Mediani čas do neuspeha zdravljenja (meseči)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Vrednost p	0,0014		NS		< 0,001	
Mediano preživetje (meseči)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Vrednost p	0,028		NS		0,041	
* Po protokolu populacijske analize; 5-FU = 5-fluorouracil; FA = folinska kislina; NS = ni statistično pomembno.						

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

Poleg tega je bil mediani čas do dokončnega poslabšanja stanja zmogljivosti v skupini, ki je prejela kombinacijo z irinotekanom, pomembno daljši kot v skupini, ki je dobivala samo 5-FU/FA (p = 0,046).

Kakovost življenja so v tej študiji faze III ocenili z vprašalnikom EORTC QLQ-C30. Čas do dokončnega poslabšanja je bil v skupinah z irinotekanom vselej daljši. Razvoj splošnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja 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 mogoče doseči, ne da bi poslabšali kakovost življenja.

Kombinirano zdravljenje s cetuksimabom

Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s cetuksimabom in irinotekanom je bila raziskana v dveh kliničnih študijah. Kombiniranega zdravljenja je bilo deležnih 356 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z izraženim EGFR (receptor za epidermalni rastni dejavnik), pri katerih nedavno citotoksično zdravljenje, ki je vključevalo irinotekan, ni bilo uspešno, in ki so imeli indeks telesne zmogljivosti Karnofsky najmanj 60 %, večina pa je imela indeks telesne zmogljivosti Karnofsky ≥ 80 %.

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

IMCL CP02-9923: V tej odprti študiji z eno skupino so raziskovali kombinirano zdravljenje pri 138 bolnikih.

Podatki o učinkovitosti, zbrani v obeh študijah, so povzeti v spodnji tabeli.

Študija	št.	OSO		SNB		PBNB (meseci)		SČP (meseci)	
		št. (%)	95-% IZ	št. (%)	95-% IZ	median a	95-% IZ	median a	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 CP02-9923	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 stabilno boleznijo v obdobju vsaj 6 tednov); OSO = objektivna stopnja odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom); SČP = skupni čas preživetja; PBNB = preživetje brez napredovanja bolezni.									

Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s cetuksimabom in irinotekanom je bila večja v primerjavi z monoterapijo s cetuksimabom, in sicer z vidika objektivne stopnje odziva (OSO), stopnje nadzora bolezni (SNB) in preživetja brez napredovanja bolezni (PBNB). Randomizirano preskušanje ni pokazalo razlik pri skupnem času preživetja (stopnja tveganja 0,91; $p = 0,48$).

Kombinirano zdravljenje z bevacizumabom

V randomiziranem, dvojno slepem, aktivno nadzorovanem kliničnem preskušanju faze III so ocenili učinkovitost bevacizumaba v kombinaciji z irinotekanom/5-FU/FA kot primarnega zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa ali danke (študija AVF2107g). Dodajanje bevacizumaba kombinaciji irinotekan/5-FU/FA je imelo za posledico statistično podaljšanje skupnega časa preživetja. Klinične prednosti z vidika skupnega časa preživetja so opazili v vseh prehodno opredeljenih podskupinah bolnikov, vključno v skupinah, opredeljenih glede na starost, spol, zmogljivostni status, lokacijo primarnega tumorja, število prizadetih organov in trajanje metastatskega obolenja. Preberite tudi povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba. Podatki o učinkovitosti iz študije AVF2107g so povzeti v spodnji tabeli.

	Skupina 1 irinotekan/5-FU/FA/placebo	Skupina 2 irinotekan/5-FU/FA/bevacizumab ^a
Število bolnikov	411	402
Skupno preživetje		
Mediani čas (mesece)	15,6	20,3
95-odstotni interval zaupanja	14,29–16,99	18,46–24,18
Razmerje tveganja ^b		0,660
Vrednost p		0,00004
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediani čas (mesece)	6,2	10,6
Razmerje tveganja ^b		0,54
Vrednost p		< 0,0001
Skupni delež odziva		
Delež (%)	34,8	44,8
95-odstotni interval zaupanja	30,2–39,6	39,9–49,8
Vrednost p		0,0036
Trajanje odziva		
Mediani čas (mesece)	7,1	10,4
25. – 75. percentil (mesece)	4,7–11,8	6,7–15,0
^a 5 mg/kg vsaka dva tedna; ^b glede na kontrolno skupino.		

Farmakokinetični/farmakodinamični podatki

Izrazitost glavnih toksičnih učinkov pri irinotekanu (npr. nevtropenije in driske) je povezana z izpostavljenostjo (AUC) izvorni učinkovini in presnovku SN-38. V monoterapiji so ugotavljali pomembno korelacijo med hematološkimi toksičnimi učinki (zmanjšanjem števila belih krvnih celic in nevtrofilcev na najnižji točki) ali izrazitostjo driske ter vrednostma AUC irinotekana in presnovka SN-38.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V študiji faze I pri 60 bolnikih z režimom odmerjanja od 100 do 750 mg/m² v 30-minutni intravenski infuziji na vsake tri tedne je irinotekan pokazal dvo- ali trifazen profil izločanja. Povprečni očistek iz plazme je bil 15 l/h/m², volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) pa 157 l/m². Povprečni plazemski razpolovni čas prve faze trifaznega modela je bil 12 minut, druge faze 2,5 ure, razpolovni čas končne faze pa 14,2 ure. SN-38 je pokazal dvofazen profil izločanja s povprečnim končnim razpolovnim časom izločanja 13,8 ure. Po koncu infundiranja v priporočenem odmerku 350 mg/m², sta bili povprečni največji koncentraciji irinotekana in SN-38 v plazmi 7,7 µg/ml oz. 56 ng/ml, povprečni vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa 34 µg·h/ml oz. 451 ng·h/ml. Na splošno se farmakokinetični parametri SN-38 med posamezniki močno razlikujejo.

Populacijska farmakokinetična analiza irinotekana je bila narejena pri 148 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih z različnimi režimi in različnimi odmerki v preskušanjih faze II. Farmakokinetični parametri, ocenjeni z modelom treh razdelkov, so bili podobni tistim, ki so jih ugotovili v študijah faze I. Vse študije so pokazale, da izpostavljenost irinotekanu in SN-38 naraščata sorazmerno z apliciranim odmerkom irinotekana; njuna farmakokinetika ni odvisna od števila predhodnih ciklov in režima odmerjanja.

In vitro je bila vezava irinotekana na beljakovine v plazmi 65-odstotna, vezava SN-38 pa 95-odstotna.

Raziskave masnega ravnotežja in presnove z zdravilom, označenim s ¹⁴C, so pokazale, da se več kot 50 % intravensko apliciranega odmerka irinotekana izloči kot nespremenjeno zdravilo, 33 % v blatu, večinoma z žolčem, 22 % pa v urinu.

Vsaj po 12 % odmerka se izloči po vsaki od teh dveh presnovnih poti:

- hidroliza s karboksilesterazo v aktivni presnovek SN-38. SN-38 se večinoma eliminira z glukuronidacijo ter nato z izločanjem v žolču in skozi ledvice (manj kot 0,5 % odmerka irinotekana). Glukuronid SN-38 se nato verjetno hidrolizira v črevesu;
- oksidacije, odvisne od encimov 3A citokromov P450, ki povzročijo odprtje zunanega piperidinskega obroča ter nastanek APC (derivat aminopentanojske kisline) in NPC (primarni amski derivat) (glejte poglavje 4.5).

Glavna spojina v plazmi je nespremenjeni irinotekan, ki mu sledijo APC, glukuronid SN-38 in SN-38. Samo SN-38 deluje pomembno citotoksično.

Pri bolnikih z bilirubinemijo med 1,5- in 3-kratno zgornjo mejo normale se očistek irinotekana zmanjša za približno 40 %. Pri teh bolnikih povzroči odmerek irinotekana 200 mg/m², primerljivo izpostavljenost zdravilu v plazmi kot odmerek 350 mg/m² pri bolnikih z rakom, ki imajo normalne jetrne parametre.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irinotekan in SN-38 sta se izkazala za mutagena v testu kromosomske aberacije *in vitro* na celicah CHO in mikronukleusnem testu *in vivo* pri miših. Vendar je dokazano, da v Amesovem testu nimata nobenega mutagenega potenciala.

Pri podganah, ki so 13 tednov enkrat na teden prejemale največji odmerek 150 mg/m², (kar je manj kot polovica priporočenega odmerka za človeka), v 91 tednih po koncu dajanja niso ugotovili z zdravljenjem povezanih tumorjev.

Pri miših, podganah in psih so bile z irinotekanom opravljene raziskave toksičnosti posamičnih in ponavljajočih se odmerkov. Glavni toksični učinki so se pojavili na hematopoetskem in limfatičnem sistemu. Pri psih so poročali o pozni driski, povezani z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih so ugotavljali tudi alopecijo. Resnost teh učinkov je bila odvisna od odmerka in reverzibilna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Razredčeno zdravilo (raztopina za infundiranje)

Dokazano je, da raztopina, pripravljena z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida ali 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze, obdrži kemijsko in fizično stabilnost, primerno za uporabo, do 6 ur pri sobni temperaturi (približno 25 °C) in svetlobi ali 48 ur, če je shranjena v hladilniku (približno 2 °C – 8 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino za infundiranje porabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ki navadno ne sme preseči 6 ur pri sobni temperaturi ali 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja raztopljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Irinotekanijev klorid medac 40 mg:

2 ml viala iz rjavega stekla z zaporko iz halobutilne gume, na notranji strani prevlečena z inertnim fluoropolimerom. Pakiranje po eno vialo.

Irinotekanijev klorid medac 100 mg:

5 ml viala iz rjavega stekla z zaporko iz halobutilne gume, na notranji strani prevlečena z inertnim fluoropolimerom. Pakiranje po eno vialo.

Irinotekanijev klorid medac 300 mg:

15 ml viala iz rjavega stekla z zaporko iz halobutilne gume, na notranji strani prevlečena z inertnim fluoropolimerom. Pakiranje po eno vialo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Kot pri drugih zdravilih za zdravljenje novotvorb je tudi pri pripravi in ravnanju z zdravilom Irinotekanijev klorid medac potrebna previdnost.

Treba je uporabljati zaščitna očala, masko in rokavice.

Če Irinotekanijev klorid medac koncentrat za raztopino za infundiranje ali pripravljena raztopina za infundiranje pride v stik s kožo, površino nemudoma temeljito izperite z vodo in milom. Če Irinotekanijev klorid medac koncentrat za raztopino za infundiranje ali pripravljena raztopina za infundiranje pride v stik s sluznico, površino nemudoma izperite z vodo.

Priprava raztopine za intravensko infundiranje

Kot vsa druga zdravila za injiciranje je treba tudi raztopino za infundiranje Irinotekanijev klorid medac pripraviti aseptično (glejte poglavje 6.3).

Če je v vialah ali pripravljeni raztopini vidna oborina, je zdravilo treba zavreči po standardnem postopku za citotoksične snovi.

S kalibrirano brizgo iz vial aseptično povlecite potrebno količino zdravila Irinotekanijev klorid medac koncentrat za raztopino za infundiranje in jo vbrizgajte v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida ali 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze. Raztopino za infundiranje je nato treba dobro premešati z ročnim vrtenjem.

Odstranjevanje

Vse materiale, uporabljene pri pripravi in aplikaciji raztopine, je treba odstraniti skladno s standardnimi bolnišničnimi postopki za odstranjevanje citotoksičnih snovi.

Samo za enkratno uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
20354 Hamburg
Nemčija

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

5363-I-196/10 za pakiranje 2 ml viala
5363-I-197/10 za pakiranje 5 ml viala
5363-I-198/10 za pakiranje 15 ml viala

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

20.01.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.03.2010