

UPUTSTVO ZA LEK

Irinotesin[®] 40mg/2mL, koncentrat za rastvor za infuziju
Irinotesin[®] 100mg/5mL, koncentrat za rastvor za infuziju

irinotekan

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu ili medicinskoj sestri . Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Irinotesin i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Irinotesin
3. Kako se primenjuje lek Irinotesin
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Irinotesin
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Irinotesin i čemu je namenjen

Irinotesin je lek protiv raka koji sadrži aktivnu supstancu irinotekan- hidrohlorid, trihidrat. Irinotekan hidrohlorid trihidrat ometa rast i širenje ćelija raka u telu.

Lek Irinotesin je indikovano u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje pacijenata sa uznapredovalim karcinomom kolona ili rektuma.

Lek Irinotesin se može koristiti sam kod pacijenata sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma kod kojih je došlo do recidiva ili progresije bolesti nakon početne terapije na bazi fluorouracila.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Irinotesin

Lek Irinotesin ne smete primati:

- Ukoliko imate hroničnu inflamatornu bolest creva i/ili opstrukciju creva
- Ukoliko ste alergični na irinotekan- hidrohlorid, trihidrat ili bilo koji drugi sastojak ovog leka (naveden u odeljku 6 "Šta sadrži lek Irinotesin")
- Ukoliko dojite (videti odeljak 2)
- Ukoliko je Vaš nivo bilirubina više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti;
- Ukoliko imate teško oštećenje koštane srži;
- Ukoliko Vam opšte zdravstveno stanje onemogućava da obavljate svakodnevne aktivnosti (performans status veći od 2 prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije);
- Ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali preparate na bazi kantariona;
- Ukoliko treba da primite ili ste nedavno primili živu atenuisanu vakcinu (vakcina protiv žute groznice, malih boginja, herpes zostera, rubeola, zauški, crvenke, tuberkuloze, rotavirusa, virusa gripa) kao i tokom 6 meseci nakon završetka hemioterapije.

- Ukoliko dobijate lek Irinotesin u kombinaciji sa drugim lekovima, obavezno pročitajte uputstvo za lek za te druge lekove radi informacija o dodatnim kontraindikacijama.

Upozorenja i mere opreza

Porazgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što dobijete lek Irinotesin

Budite posebno pažljivi sa lekom Irinotesin. Upotreba leka Irinotesin treba da bude ograničena na odeljenja specijalizovana za primenu citotoksične hemioterapije, a lek Irinotesin treba primenjivati pod strogim nadzorom lekara sa iskustvom u primeni antikancerske hemioterapije.

Proliv

Lek Irinotesin može da izazove proliv, koji u nekim slučajevima može da bude težak. On može da se javi nekoliko sati ili nekoliko dana nakon infuzije leka. Ukoliko se ne leči, može da dovede do dehidracije i ozbiljnog poremećaja elektrolita koji može da bude opasan po život. Vaš lekar će Vam propisati lek koji će pomoći da se spreči ili kontroliše ovo neželjeno dejstvo. Taj lek obavezno uzmite odmah tako da ga imate kod svoje kuće ukoliko Vam bude bio potreban.

- Lek uzmite kako Vam je propisao lekar čim se pojave prvi znaci retke stolice ili čestog pražnjenja creva.
- Pijte velike količine vode i (ili) slanih pića (gazirane vode, gaziranih pića ili supe).
- Odmah obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ukoliko još uvek imate proliv, posebno ukoliko traje duže od 24 sata ili ukoliko počnete da osećate, vrtoglavicu, omaglicu ili nesvesticu.

Neutropenija (smanjen broj nekih belih krvnih ćelija)

Ovaj lek može da smanji broj belih krvnih ćelija, uglavnom tokom perioda od nekoliko nedelja od primene leka. To može da poveća rizik od infekcija. Obavezno odmah obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ukoliko se jave znaci infekcije, kao što su povišena temperatura (38°C ili viša), jeza, bol pri mokrenju, novonastali kašalj ili iskašljavanje sputuma. Izbegavajte da boravite u blizini ljudi koji su bolesni ili imaju infekcije. Odmah obavestite svog lekara ukoliko se jave znaci infekcije.

Kontrola krvi

Vaš lekar će verovatno vršiti analize Vaše krvi pre i tokom terapije kako bi proverio kako ovaj lek utiče na vašu krvnu sliku ili biohemijske nalaze. U zavisnosti od rezultata tih analiza mogu Vam biti potrebni lekovi koji će pomoći da se ova dejstva koriguju. Vaš lekar će takođe možda morati da smanji ili odloži primenu Vaše naredne doze ovog leka ili čak potpuno da prekine njegovu primenu. Redovno idite na kontrole kod lekara i obavljajte laboratorijske testove.

Ovaj lek može da smanji broj krvnih pločica nekoliko nedelja nakon njegove primene, što može da poveća rizik od krvarenja. Porazgovarajte sa svojim lekarom pre nego što uzmete bilo koji lek ili dodatak ishrani koji može da utiče na sposobnost vašeg tela da zaustavi krvarenje, kao što su acetilsalicilna kiselina, lekovi koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu, varfarin ili vitamin E. Odmah obavestite svog lekara ukoliko se kod Vas jave neuobičajene modrice ili krvarenja, kao što je krvarenje iz nosa ili desni dok perete zube, ili ako primetite da imate crne, katranaste stolice.

Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje mogu da se jave na dan primene ovog leka ili tokom prvih nekoliko dana nakon toga. Vaš lekar može da Vam da lek pre tretmana koji će pomoći da se spreče mučnina i povraćanje. Lekar će Vam verovatno prepisati lekove protiv mučnine koje možete da uzimate kod kuće. Ovi lekovi treba da Vam budu pri ruci kad Vam budu potrebni. Pozovite svog lekara ukoliko ne možete da unosite tečnost kroz usta zbog mučnine i povraćanja.

Akutni holinergički sindrom

Ovaj lek može da utiče na jedan deo Vašeg nervnog sistema koji kontroliše sekreciju iz Vašeg tela, što dovodi do stanja koje je poznato kao holinergički sindrom. Simptomi mogu da uključuju curenje nosa, povećano stvaranje pljuvačke, povećano stvaranje suza, znojenje, crvenilo, grčeve u stomaku i proliv. Ukoliko primetite bilo koji od ovih simptoma odmah o tome obavestite svog lekara ili medicinsku sestru obzirom da postoje lekovi koji mogu da pomognu da se oni kontrolišu.

Poremećaji na plućima

U retkim slučajevima, osobe koje dobijaju ovaj lek mogu da imaju ozbiljne probleme sa plućima. Odmah obavestite svog lekara ukoliko se javi ili pogorša postojeći kašalj, ukoliko imate problema sa disanjem ili povišenu temperaturu. Vaš lekar će možda morati da prekine terapiju kako bi lečio oboljenje pluća.

Ovaj lek može da poveća rizik od nastanka velikih krvnih ugrušaka u venama nogu ili u plućima, koji mogu da dođu do drugih delova tela kao što su pluća ili mozak. Odmah obavestite svog lekara ako primetite bol u grudima, kratak dah ili otok, crvenilo ili osećaj toplote u rukama ili nogama.

Hronična upala creva i/ili blokada creva

Pozovite svog lekara ukoliko Vas boli stomak ili ukoliko imate zatvor, posebno ukoliko su prisutni i nadimanje i gubitak apetita.

Terapija zračenjem

Ukoliko ste se nedavno podvrgli radioterapiji karlice ili abdomena, možete biti izloženi većem riziku od javljanja supresije koštane srži. Molimo Vas porazgovarajte sa svoji lekarom pre nego što počnete sa dobijate lek Irinotesin.

Funkcija bubrega

Zabeležena je pojava poremećaja funkcije bubrega.

Kardiološki poremećaji

Obavestite svog lekara ukoliko patite ili ste patili od bolesti srca ili ukoliko ste ranije dobijali lekove protiv raka. Vaš lekar će Vas pažljivo pratiti i razgovarati sa Vama o tome na koji način se faktori rizika (na primer pušenje, visok krvni pritisak ili visok nivo masnoća) mogu smanjiti.

Vaskularni poremećaji

Lek Irinotesin je retko udružen sa poremećajima protoka krvi (krvni ugrušci u krvnim sudovima nogu ili pluća) i do njih može retko da dođe kod pacijenata sa višestrukim faktorima rizika.

Ostalo

Ovaj lek može da izazove ranice u ustima ili na usnama, često tokom prvih nekoliko nedelja od početka terapije. To može da izazove bol u ustima, krvarenje ili čak teškoće pri jelu. Vaš lekar ili medicinska sestra mogu da Vam predlože kako da umanjite ove tegobe, kao što je promena načina na koji jedete ili perete zube. Ukoliko je potrebno, lekar će Vam propisati lek koji će ublažiti bol.

Recite svom lekaru ili zubaru da dobijate ovaj lek ukoliko planirate da se podvrgnete hirurškoj intervenciji ili bilo kojoj proceduri.

Ukoliko ovaj lek koristite u kombinaciji sa drugim lekovima protiv raka koji se primenjuju u terapiji Vašeg stanja, obavezno pročitajte uputstva za te druge lekove.

Ukoliko Vam je lekar rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom lekaru pre nego što uzmete ovaj lek.

Drugi lekovi i Irinotesin

Lek Irinotesin može da stupa u interakcije sa jednim brojem lekova i dodataka ishrani koji mogu da povećaju ili snize nivo ovog leka u Vašoj krvi. Recite svom lekaru ili farmaceutu ukoliko uzimate, ukoliko ste ranije uzimali ili ćete možda uzimati bilo šta od dole navedenog:

- Lekove koji se koriste za lečenje napada (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i fosfenitoin)
- Lekove koji se koriste za lečenje gljivičnih infekcija (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol)
- Lekove koji se koriste za lečenje bakterijskih infekcija (klaritromicin, eritromicin i telitromicin)
- Lekove koji se koriste za lečenje tuberkuloze (rifampicin i rifabutin)
- Kantarion (biljni dodatak ishrani)
- Žive oslabljene vakcine
- Lekove koji se koriste za lečenje HIV infekcije (indinavir, ritonavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, atazanavir, i druge)
- Lekove koji se koriste za supresiju imunog sistema kako bi se sprečilo odbacivanje transplantata (ciklosporini, takrolimus)
- Lekove koji se koriste za lečenje raka (regorafenib, crizotinib i idelalisib)
- Antagoniste vitamina K (uobičajen lek za razređivanje krvi kao što je varfarin)
- Lekove koji se koriste za opuštanje mišića koji se primenjuju tokom opšte anestezije i hirurških intervencija (suksametnijum)
- 5-fluorouracil/folinska kiselina
- Bevacizumab (inhibitor rasta krvnih sudova)
- Cetuksimab (inhibitor receptora epidermalnog faktora rasta (EGF))

Ne smete započeti niti prestati da uzimate bilo koji drugi lek dok ste na terapiji lekom lekom Irinotesin bez prethodnog razgovora sa lekarom.

Ovaj lek može da izazove težak proliv. Pokušajte da izbegavate laksative i sredstva za razmekšavanje stolice dok uzimate ovaj lek.

Postoji mogućnost da još neki lekovi stupaju u interakciju sa lekom Irinotesin. Proverite sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom sve u vezi drugih lekove, biljnih preparata kao i da li alkohol izaziva probleme ukoliko se konzumira sa ovim lekom.

Primena leka Irinotesin sa hranom, pićima i alkoholom

Primena leka ne zavisi od uzimanja obroka.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Žene u reproduktivnom periodu, kao i muškarci, moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije i 1 mesec nakon završetka terapije za žene, odnosno 3 meseca za muškarce.

Trudnoća

Ovaj lek može da izazove oštećenja fetusa ukoliko se koristi tokom začeća ili tokom trudnoće. Muškarci i žene koji su na terapiji ovim lekom moraju da koriste pouzdane metode za kontrolu začeća tokom terapije. Važno je da proverite sa Vašim lekarom koje se metode za kontrolu začeća mogu koristiti tokom terapije ovim lekom. Terapija ovim lekom kod trudnica može se primeniti samo ukoliko potencijalna korist za majku prevazilazi rizik za fetus.

Ukoliko ste u drugom stanju, mislite da ste možda u drugom stanju ili planirate da imate dete, obratite se svom lekaru ili farmaceutu sa zavet pre nego što uzmete ovaj lek.

Dojenje

Iako nisu sprovedene studije, poznato je da se ovaj lek izlučuje u majčino mleko i da utiče na odojče. Dojenje se mora prekinuti tokom trajanja terapije ovim lekom.

Ukoliko dojite, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Plodnost

Iako nisu sprovedene bilo kakve studije, ovaj lek bez obzira na to može da utiče na plodnost. Porazgovarajte sa svojim lekarom o mogućim rizicima vezanim za ovaj lek i opcijama za očuvanje Vaše sposobnosti da imate decu.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Možete da osetite omaglicu i/ili probleme sa vidom tokom otprilike 24 sata nakon uzimanja ovog leka. Nemojte upravljati vozilima ili rukovati mašinama ukoliko se kod Vas jave ova neželjena dejstva.

Lek Irinotesin sadrži sorbitol

Ovaj lek sadrži šećer (sorbitol). Sorbitol je izvor fruktoze. Ukoliko Vi (ili Vaše dete) imate naslednu intoleranciju na fruktozu, koja predstavlja redak genetski poremećaj, ne smete da primete ovaj lek. Pacijenti sa naslednom intolerancijom na fruktozu ne mogu da razlažu fruktozu, što može da izazove ozbiljna neželjena dejstva.

Obavezno recite svom lekaru pre nego što dobijete ovaj lek ukoliko Vi (ili Vaše dete) imate naslednu intoleranciju na fruktozu ili ukoliko Vaše dete više ne može da konzumira zaslađenu hranu ili pića zato što oseća mučninu, povraća ili ukoliko se jave neprijatna neželjena dejstva kao što su nadimanje, grčevi u stomaku ili proliv.

3. Kako se primenjuje lek Irinotesin

Ovaj lek uvek koristite tačno onako kako Vam je rekao Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite to sa svojim lekarom.

Lek Irinorensinće Vam davati zdravstveni stručnjaci.

Pre primene prve doze ovog leka, lekar Vas može uputiti da uradite određene testove DNK. Pojedine osobe mogu biti genetski podložnije pojavi određenih neželjenih dejstava na ovaj lek.

Količina leka Irinotesin koju ćete dobiti zavisice od mnogo faktora, uključujući Vašu visinu u težinu, opšte zdravstveno stanje ili druge zdravstvene probleme i vrstu raka ili stanja koje se leči. Vaš lekar će odrediti dozu i raspored doziranja.

Lek Irinotesin se ubrizgava u venu intravenskim putem (IV). Ovu injekciju ćete dobiti na klinici ili u bolnici. Lek Irinotesin se mora primenjivati sporo a IV infuzija može da traje i do 90 minuta.

Lekar Vam može propisati i druge lekove za sprečavanje mučnine, povraćanja, proliva i drugih neželjenih dejstava koja se javljaju usled primene leka Irinotesin. Može biti potrebno da nastavite sa uzimanjem ovih lekova najmanje jedan dan nakon završetka infuzije leka Irinotesin.

Ukoliko osetite peckanje, bol ili otok na mestu injekcije, odmah se obratite medicinskoj sestri. Izlivanje leka u okolno tkivo može izazvati oštećenje tkiva. Ukoliko osetite bol ili primetite crvenilo i otok na mestu primene infuzije, odmah upozorite zdravstvenog stručnjaka.

Postoji nekoliko režima doziranja leka Irinotesin. Obično se primenjuje jednom na svake 3 nedelje (kao monoterapija) ili jednom na svake 2 nedelje (u kombinaciji sa 5-fluorouracilom i folinskom kiselinom). Doza zavisi od brojnih faktora, kao što su režim doziranja, površina tela, starost i opšte zdravstveno stanje, broj krvnih ćelija, stanje jetre, da li ste bili podvrgnuti zračenju trbušne duplje i male karlice, kao i da li su se kod Vas javila neželjena dejstva kao što je proliv.

Dužinu trajanja terapije odrediće isključivo Vaš lekar.

Ako ste primili više leka Irinotesin nego što treba

Hitno potražite pomoć lekara. Simptomi predoziranja mogu da obuhvataju neka ozbiljna neželjena dejstva koja su navedena u ovom uputstvu.

Ako ste zaboravili da primite lek Irinotesin

S obzirom da ćete ovaj lek primiti u bolnici malo je verovatno da nećete dobiti propisanu dozu.

Ukoliko smatrate da niste dobili lek u određeno vreme, konsultujte se sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Ako naglo prestanete da primite lek Irinotesin

Pozovite svog lekara kako biste dobili uputstva ukoliko propustite zakazani dolazak kako biste primili injekciju leka Irinotesin.

Ukoliko imate bilo kakva dodatna pitanja vezana za upotrebu ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Neka neželjena dejstva mogu da budu ozbiljna. Ukoliko se kod Vas javi neko od sledećih ozbiljnih neželjenih dejstava (videti odeljak 3) obavezno se odmah obratite svom lekaru.

Način navođenja učestalosti neželjenih dejstava:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Neka neželjena dejstva mogu biti ozbiljna. Morate odmah da obavestite Vašeg lekara ukoliko se kod Vas javi bilo koje od sledećih ozbiljnih neželjenih dejstava (videti odeljak 2).

Javite se hitoj pomoći ukoliko se kod Vas javi bilo koji od sledećih znakova alergijske reakcije: koprivnjača, otežano disanje, otok lica, usana, jezika i ždrela.

- proliv (videti odeljak 2)
 - Rani proliv: Javlja se u okviru 24 sata nakon primene ovog leka i praćen je simptomima kao što su curenje iz nosa, pojačano lučenje pljuvačke, suzne oči, znojenje, naleti crvenila, grčevi u trbuhu (Ovi simptomi se mogu javiti i u toku primene leka. U tom slučaju odmah upozorite zdravstvenog stručnjaka jer Vam može dati lekove koji će zaustaviti ili smanjiti intenzitet ovih ranih neželjenih dejstava.)
 - Kasni proliv: Javlja se u periodu dužem od 24 sata nakon primene ovog leka. Zbog moguće dehidracije, poremećaja elektrolita i proliva, važno je da budete u kontaktu sa zdravstvenim stručnjacima koji će pratiti Vaše stanje i dati Vam savet o potrebnoj terapiji i promeni režima ishrane.

Razgovarajte sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom ukoliko se kod Vas javi bilo koji od sledećih simptoma:

Simptomi	Učestalost* javljanja kod monoterapije	Učestalost† javljanja kod kombinovane terapije
Abnormalno nizak broj belih krvnih zrnaca što vas može izložiti većem riziku od infekcija	Veoma često	Veoma često
Nizak broj broj crvenih krvnih zrnaca što izaziva umor i kratak dah	Veoma često	Veoma često
Smanjen apetit	Veoma često	Veoma često
Holinergički sindrom (videti odeljak Upozorenja i mere opreza))	Veoma često	Veoma često
Povraćanje	Veoma često	Veoma često
Mučnina	Veoma često	Veoma često
Bol u abdomenu	Veoma često	Često
Gubitak kose (reverzibilan)	Veoma često	Veoma često
Zapaljenje sluzokože	Veoma često	Veoma često
Povišena temperatura	Veoma često	Često
Osećaj slabosti ili nedostatak energije	Veoma često	Veoma često

Nizak broj trombocita (krvnih pločica koje pomažu zgrušavanje krvi) što može dovesti do pojave modrica ili krvarenja	Često	Veoma često
Abnormalni rezultati testova funkcije jetre	Često	Veoma često
Infekcija	Često	Često
Nizak broj belih krvnih zrnaca praćen povišenom temperaturom	Često	Često
Otežano pražnjenje creva	Često	Često
Abnormalne vrednosti testova funkcije bubrega	Često	Nije prijavljeno

* Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

† Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

- Ozbiljan, uporan proliv ili krvava stolica (koji može biti praćen bolom u stomaku i povišenom telesnom temperaturom) izazvan bakterijom koja se zove *Clostridium difficile*
- Infekcija krvi
- Dehidracija (zbog proliva i povraćanja)
- Vrtoglavica, ubrani otkucaji srca i bleđa koža (stanje koje se naziva hipovolemija)
- Alergijska reakcija
- Privremeni poremećaji govora tokom ili neposredno posle tretmana
- Trnci i žmarci
- Visok krvni pritisak (tokom ili posle infuzije)
- Srčani problemi*
- Bolost pluća koja izaziva zviždanje u grudima ili kratak dah (videti odeljak 2)
- Štucanje
- Blokada creva
- Proširenje kolona (završnog dela debelog creva)
- Krvarenje iz creva
- Zapaljenje debelog creva
- Poremećaji laboratorijskih vrednosti u analizama krvi
- Perforacija (rupa) u crevima
- Oboljenje jetre koje se naziva masna jetra
- Reakcije na koži
- Reakcije na mestu primene leka
- Snižen nivo kalijuma u krvi
- Snižen nivo natrijuma u krvi, uglavnom izazvan prolivom i povraćanjem
- Grčevi u mišićima
- Problemi sa bubrezima*
- Nizak krvni pritisak*
- Gljivične infekcije
- Virusne infekcije
- Retki slučajevi ovih neželjenih događaja su beleženi kod pacijenata koji su imali epizode dehidracije udružene sa prolivom i/ili povraćanjem ili infekcijama krvi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu.

Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Irinotesin

Čuvati van domašaja i vidokruga dece!

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice:

3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja bočice:

Sadržaj bočice treba upotrebiti odmah nakon otvaranja.

Rok upotrebe nakon razblaživanja u skladu sa uputstvom

Hemijska i fizička stabilnost proizvoda rastvorenog u propisanim rastvaračima potvrđena je za period od 24 sata na 30°C ±2°C/65% ±5% RH i za period od 48 sati na 2-8°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, razblažen rastvor treba odmah primeniti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na 2-8°C, osim ako se rastvaranje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Čuvanje

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Uslovi čuvanja razblaženog leka, navedeni su u delu **Rok upotrebe**.

Nemojte koristiti lek Irinotesin posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji {važi do}. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Irinotesin

Aktivna supstanca je: irinotekan-hidrohlorid, trihidrat.

Irinotesin koncentrat za rastvor infuziju, 40mg/2mL

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

Jedna bočica Irinotesin 40mg/2mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 40 mg irinotekan-

hidrohlorid, trihidrata.

Irinotesin koncentrat za rastvor infuziju, 100mg/5mL

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

Jedna bočica Irinotesin 100mg/5mL koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mg irinotekan-hidrohlorid, trihidrata.

Ostali sastojci su: Sorbitol; (S) - mlečna kiselina; Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH); Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH); Voda za injekcije

Kako izgleda lek Irinotesin i sadržaj pakovanja

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do slabo- žut rastvor.

Irinotesin koncentrat za rastvor infuziju, 40mg/2mL

Bočica od tamnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I sa čepom od brombutil gume i metalnom (aluminijumskom) kapicom sa polipropilenskim diskom. Bočice mogu biti pakovane sa ili bez plastičnog postolja za držanje bočice i providnog zaštitnog omotača. Jedna bočica se pakuje u složivu kartonsku kutiju.

Irinotesin koncentrat za rastvor infuziju, 100mg/5mL

Bočica od tamnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I sa čepom od brombutil gume i metalnom (aluminijumskom) kapicom sa polipropilenskim diskom. Bočice mogu biti pakovane sa ili bez plastičnog postolja za držanje bočice i providnog zaštitnog omotača. Jedna bočica se pakuje u složivu kartonsku kutiju.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12 , Beograd

Proizvođač:

1. S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L., 11th Ion Mihalche Blvd., Bukurešt, Rumunija
2. ACTAVIS ITALY S.P.A, Viale Pasteur 10, Nerviano, Italija

Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Irinotesin®; 40mg/2mL: 515-01-01940-18-002 od 15.03.2019.

Irinotesin®; 100mg/5mL: 515-01-01941-18-002 od 15.03.2019.

<----->

<SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:>

Prema članu 16. Pravilnika o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet („Sl. Glasnik RS”, 30/2012 od 10.04.2012.), za lekove koje primenjuju zdravstveni radnici (režim izdavanja leka Z, SZ ili SZR), potrebno je u nastavku teksta uputstva za lek, pod naslovom „Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima”, da se dodaju kompletna poglavlja 4 i 6 Sažetka karakteristika leka.

KLINIČKI PODACI

Terapijske indikacije

Lek Irinotesin je indikovano za lečenje pacijenata sa uznapredovalim kolorektalnim karcinomom:

- u kombinaciji sa 5-fluorouracilom i folinskom kiselinom kod pacijenata koji prethodno nisu dobijali hemioterapiju za uznapredovalu bolest;
- kao monoterapija kod pacijenata koji su prethodno neuspešno lečeni standardnim terapijskim protokolom sa 5 - fluorouracilom.

Lek Irinotesin je u kombinaciji sa cetuksimabom indikovano za lečenje pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom KRAS wild tipa, koji ekspresira receptore za epidermalni factor rasta (engl. Epidermal growth factor receptors –EGFR) a koji prethodno nisu dobijali terapiju za metastatsku bolest ili su neuspešno lečeni citotoksičnom terapijom koja je uključivala irinotekan (videti odeljak „Farmakodinamski podaci” iz Sažetka karakteristika leka).

Irinotesin u kombinaciji sa 5-fluorouracilom, folinskom kiselinom i bevacizumabom lek Irinotesin indikovano kao prva linija terapije kod pacijenata sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

Irinotesin u kombinaciji sa kapecitabinom sa ili bez bevacizumaba, lek Irinotesin je indikovano u prvoj liniji terapije kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom.

Doziranje i način primene

Doziranje

Primenjuje se isključivo kod odraslih. Irinotesin rastvor za infuziju treba ubrizgavati u perifernu ili centralnu venu.

Preporučeno doziranje:

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

Preporučena doza irinotecan-hidrohlorid, trihidrata je 350 mg/m² primenjena u vidu intravenske infuzije koja traje 30-90 minuta, jednom u tri nedelje (videti odeljke „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” i „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”).

U kombinaciji sa drugim lekovima (za pacijente koji nisu prethodno lečeni):

Bezbednost i efikasnost preparata irinotecan u kombinaciji sa 5-fluorouracilom i folinskom kiselinom (engl. *folinic acid*-FA) ispitani su u odnosu na sledeći protokol (vidi odeljak „Farmakodinamski podaci” iz Sažetka karakteristika leka).

- Irinotesin irinotecan plus 5-FU/FA jednom u dve nedelje

Preporučena doza preparata irinotecan-hidrohlorid, trihidrata Irinotesin je 180 mg/m² primenjena

u vidu intravenske infuzije koja traje 30-90 minuta, jednom u dve nedelje, posle koje slede infuzije folinske kiseline i 5-fluorouracila.

Kada se cetuksimab primenjuje u kombinaciji sa irinotekanom, za doziranje i način primene cetuksimaba treba konsultovati odgovarajuću prateću dokumentaciju za ovaj lek.

Doze irinotekana treba da budu iste kao u poslednjim ciklusima prethodno korišćenog protokola sa irinotekanom.

Irinotekan se ne sme primeniti pre nego što prođe bar jedan sat od završetka infuzije cetuksimaba.

Za podatke o doziranju i načinu primene bevacizumaba pogledajte Sažetak karakteristika leka za bevacizumab.

Za doziranje i način primene kombinacije sa kapecitabinom, videti odeljak „Farmakodinamski podaci” iz Sažetka karakteristika leka i odgovarajuće odeljke Sažetka karakteristika leka za kapecitabin.

Prilagođavanje doziranja

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

Kada se započine sa sledećom infuzijom, doza irinotecan-hidrohlorid, trihidrata Irinotesini/ili 5FU (ukoliko se i on koristi u lečenju), treba da se smanji u skladu sa najtežem gradusu neželjenih događaja koji su registrovani tokom prethodne infuzije. Lečenje treba odložiti za jednu do dve nedelje da bi se omogućio oporavak od neželjenih događaja izazvanih terapijom.

IrinotesinPri pojavi sledećih neželjenih događaja, doze irinotecan-hidrohlorid, trihidrata i/ili 5FU(ukoliko se koristi) treba smanjiti za 15-20%:

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

Preporuka za promenu doze cetuksimaba, kada se daje u kombinaciji sa irinotekanom, moraju biti u skladu sa informacijama o ovom leku.

Kada se irinotekan primenjuje u kombinaciji sa kapecitabinom kod pacijenta starosti 65 godina i starijih, preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 800 mg/m² dva puta dnevno prema sažetku karakteristika leka za kapecitabin. Takođe, kod primene kombinacije ovih lekova pogledati preporuke za prilagođavanje doze date u sažetku karakteristika leka za kapecitabin.

Trajanje terapije

Lečenje preparatom Irinotesin treba nastaviti sve dok ne dođe do objektivne progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

U monoterapiji: početnu dozu leka Irinotesin treba odrediti prema nivoima bilirubina u krvi (do 3 puta višim od gornje granice normalnih vrednosti (engl. *Upper Limit of Normal*, ULN) kod pacijenata sa performans statusom ≤ 2. Kod pacijenata sa hiperbilirubinemijom i protrombinskim vremenom većim od 50%, klirens irinotekana je smanjen (videti odeljak „Farmakokinetički podaci” iz Sažetka karakteristika leka) zbog čega je povećan rizik od hepatotoksičnosti. Zbog toga kompletnu krvnu sliku treba kontrolisati jednom nedeljno kod tih pacijenata.

- Kod pacijenata sa nivoima bilirubina koji su do 1,5 puta veći od gornje granice normalnih vrednostipreporučena doza leka Irinotesin je 350 mg/m².

- Kod pacijenata sa nivoima bilirubina koji su 1,5 - 3 puta veći od gornje granice normalnih vrednosti, preporučena doza leka Irinotesin je 200 mg/m².
- Pacijenti čiji nivo bilirubina prelazi više od 3 puta gornju granicu normalnih vrednosti ne treba lečiti lekom Irinotesin (videti odeljke „Kontraindikacije” i „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

Nema dostupnih podataka o lečenju pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre irinotekanom u kombinaciji sa drugim lekovima.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Primena irinotekana se ne preporučuje kod pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega, pošto nisu sprovedene studije sa ovom populacijom pacijenata (videti odeljke „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” i „Farmakokinetički podaci” iz Sažetka karakteristika leka).

Stariji pacijenti

Posebne farmakokinetičke studije kod starijih pacijenata nisu sprovedene. Međutim, treba pažljivo odabrati dozu kada je ova populacija u pitanju, zbog veće učestalosti smanjenih bioloških funkcija kod starijih. Ova grupa pacijenata zahteva intenzivniji nadzor (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

Pedijatrijska populacija

Bezbenost i efikasnost primene irinotekana kod dece još uvek nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Mere opreza koje treba preduzeti pre rukovanja ili primene ovog leka.

Za uputstva o razblaživanju ovog leka pre primene, videti odeljak „Posebne mere opreza pri „odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom) ”

Kontraindikacije

- Hronična inflamatorna bolest creva i/ili opstrukcija creva (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).
- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku „Lista pomoćnih supstanci”

Laktacija (videti odeljak „Plodnost, trudnoća i dojenje”)

- Vrednosti bilirubina povećane više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrednosti (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).
- Teška insuficijencija koštane srži
- Performans status > 2 (na osnovu skale Svetske zdravstvene organizacije)
- Istovremena primena preparata na bazi biljke *Hypericum perforatum* (kantaron) (videti odeljak „Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija”).
- Žive atenuisane vakcine (videti odeljak „Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija”).

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

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Primenu irinotekana treba sprovoditi u jedinicama specijalizovanim za primenu citotoksične hemioterapije I samo pod nadzorom lekara kvalifikovanog za primenu

Imajući u vidu prirodu i učestalost neželjenih događaja, lek Irinotesin se u sledećim slučajevima propisuje tek posle procene očekivanih koristi u odnosu na moguće terapijske rizike:

- kod pacijenata sa postojećim faktorom rizika, posebno onim sa performans statusom = 2 prema SZO,
- u nekolicini retkih slučajeva kada se smatra da se pacijent neće pridržavati preporuka koje se odnose na zbrinjavanje neželjenih događaja
- događaja (u slučaju pojave odložene dijareje, kada terapija dijareje treba da počne odmah, traje dovoljno dugo i da uključuje veliku količinu tečnosti). Kod takvih pacijenata neophodan je striktni intrahospitalni nadzor.

Kad se lek Irinotesin daje kao monoterapija, uobičajeni interval doziranja je primena na svake tri nedelje. Međutim, režim doziranja leka jednom nedeljno (videti odeljak „Farmakodinamski podaci” iz Sažetka karakteristika leka) se može razmotriti kod pacijenata koje treba pažljivije pratiti ili kod kojih postoji poseban rizik od teške neutropenije.

Pojava odložene dijareje

Pacijente treba obavestiti o riziku od pojave odložene dijareje koja se javlja nakon više od 24 sata od primene irinotekana i u bilo kom trenutku pre narednog ciklusa. Kod monoterapije, srednje vreme do pojave prve tečne stolice bilo je 5. dana nakon infuzije irinotekana. Pacijenti moraju odmah obavestiti svog lekara ako se javi odložena dijareja i započeti odmah odgovarajuću terapiju. Pacijenti sa povećanim rizikom od dijareje su oni koji su već bili podvrgnuti radioterapiji abdomena i karlice, oni sa hiperleukocitozom na početku lečenja, zatim pacijenti sa performans statusom ≥ 2 , kao i osobe ženskog pola. Ako se ne leči na odgovarajući način dijareja može ugroziti život pacijenta, posebno onih koji istovremeno imaju i neutropeniju.

Čim se pojavi prva tečna stolica, pacijenti bi trebalo da započnu sa unosom velike količine napitaka koji sadrže elektrolite i mora se odmah započeti sa odgovarajućom terapijom dijareje. Ovu terapiju treba propisati na odeljenju gde je irinotekan primenjen. Nakon otpusta iz bolnice, pacijenti bi trebalo da nabave propisane lekove kako bi započeli terapiju dijareje čim se pojavi. Pored toga, kada ili ako se pojavi dijareja pacijenti moraju da obaveste svoje lekare ili odeljenje gde je irinotekan primenjen.

Prema aktuelnim preporukama, terapija dijareje sastoji se od visoke doze loperamida (4 mg inicijalno, a zatim po 2 mg na 2 sata). Ovu terapiju treba nastaviti tokom 12 sati nakon poslednje tečne stolice i ne treba je menjati. Ni u kom slučaju loperamid se u ovoj dozi ne sme primenjivati tokom 48 uzastopnih sati, zbog rizika od paralitičkog ileusa, kao ni kraće od 12 sati.

U slučaju dijareje praćene teškom neutropenijom (broj neutrofila < 500 ćelija/mm³), kao dodatak terapiji dijareje, potrebno je profilaktički primeniti antibiotik širokog spektra.

Kao dodatak antibiotskoj terapiji, u sledećim stanjima se preporučuje hospitalizacija radi lečenja dijareje:

- dijareja praćena groznicom,
 - teška dijareja (zahteva intravensku rehidraciju),
 - dijareja koja perzistira i nakon 48 sati od započinjanja terapije visokim dozama loperamida.
- Loperamid ne treba primenjivati profilaktički, čak ni kod pacijenata koji su imali odloženu dijareju u prethodnim ciklusima.

Kod pacijenata kod kojih se javi teška dijareja, preporučuje se smanjenje doze u narednim ciklusima (videti odeljak „Doziranje i način primene”).

Hematologija

U kliničkim studijama učestalost neutropenije gradusa 3 i 4 prema NCI CTC bila je značajno viša kod pacijenata koji su prethodno bili podvrgnuti radioterapiji karlice/abdomena u odnosu na pacijente koji nisu bili na radioterapiji. Kod pacijenata sa vrednostima bilirubina na početku terapije od 1,0 mg/dl ili većim takođe je postojala značajno veća verovatnoća pojave neutropenije gradusa 3 ili 4 u prvom terapijskom ciklusu u odnosu na pacijente sa vrednostima bilirubina manjim od 1,0 mg/dl.

Tokom terapije lekom Irinotesin preporučuje se kontrola kompletne krvne slike jednom nedeljno. Pacijenti treba da budu upoznati sa rizikom od pojave neutropenije i povišene telesne temperature. Febrilna neutropenija (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ i broj neutrofila ≤ 1000 ćelija/ mm^3) mora hitno da se leči u bolnici intravenskim antibioticima širokog spektra.

Kod pacijenata koji su imali teške hematološke poremećaje preporučuje se smanjenje doze prilikom sledeće primene (videti odeljak „Doziranje i način primene“).

Kod pacijenata sa teškom dijarejom postoji povećan rizik od infekcija i hematološke toksičnosti. Kod pacijenata sa teškom dijarejom treba uraditi analizu kompletne krvne slike.

Oštećenje funkcije jetre

Testove funkcije jetre treba sprovesti na početku terapije i pre svakog ciklusa.

Kod pacijenata kod kojih su vrednosti bilirubina 1,5 do 3 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti (ULN), kontrola kompletne krvne slike treba da se sprovodi jednom nedeljno zbog smanjenog klirensa irinotekana (videti odeljak „Farmakokinetički podaci“ iz Sažetka karakteristika leka) i posledično povećanog rizika od hematotoksičnosti kod ove populacije. Za podatke o pacijentima sa bilirubinom > 3 puta većim od gornje granice normalnih vrednosti videti odeljak „Kontraindikacije“.

Mučnina i povraćanje

Pre svake terapije irinotekanom preporučuje se profilaktička terapija antiemeticima. Mučnina i povraćanje su često prijavljivani. Pacijenti kod kojih je povraćanje udruženo sa odloženom dijarejom moraju se što pre hospitalizovati radi lečenja.

Akutni holinergički sindrom

Ako se pojavi akutni holinergički sindrom (definisani kao rana dijareja uz druge različite znake i simptome kao što su znojenje, abdominalni grčevi, mioza i salivacija), treba primeniti atropin sulfat (0,25 mg supkutano), osim ako to nije klinički kontraindikovano (videti odeljak „Neželjena dejstva“).

Ovi simptomi se mogu javiti tokom ili ubrzo nakon infuzije irinotekana i smatra se da su povezani sa antiholinesteraznim delovanjem nepromenjenog leka i očekuje se da će se javljati češće pri višim dozama irinotekana.

Treba biti oprezan kod pacijenata sa astmom. Kod pacijenata koji su imali akutni i teški holinergički sindrom, pri narednim dozama leka Irinotesin preporučuje se profilaktička primena atropin sulfata.

Respiratorni poremećaji

Intersticijalna bolest pluća, koja se manifestuje u vidu plućnih infiltrata, se povremeno javlja tokom terapije irinotekanom. Intersticijalna bolest pluća može biti smrtonosna. Faktori rizika koji mogu biti povezani sa razvojem intersticijalne bolesti pluća uključuju primenu pneumotoksičnih lekova, radioterapiju i faktore stimulacije kolonija. Pacijente sa faktorima rizika treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave respiratornih simptoma pre i tokom terapije irinotekanom.

Ekstravazacija

Iako irinotekan nije poznat kao vezikant, treba biti oprezan pri primeni kako bi se izbegla ekstravazacija, a mesto primene infuzije treba pratiti u smislu pojave znakova inflamacije. Ako dođe do ekstravazacije, preporučuje se ispiranje mesta i primena leda.

Stariji pacijenti

Usled česćeg smanjenja bioloških funkcija, posebno funkcije jetre, odabir doze irinotekana mora se vršiti sa oprezom kod starijih pacijenata (videti odeljak „Doziranje i način primene”).

Hronična inflamatorna bolest creva i opstrukcija creva

Pacijenti se ne smeju lečiti irinotekanom do izlećenja opstrukcije creva (videti odeljak „Kontraindikacije”).

Radioterapija

Pacijenti koji su prethodno bili podvrgnuti i radioterapiji abdomena/karlice, izloženi su većem riziku od pojave mijelosupresije posle primene irinotekana. Lekari treba da budu oprezni pri lećenju pacijenata koji su ranije bili podvrgnuti ekstenzivnoj radioterapiji (npr. >25 % koštane srži je zračeno tokom perioda od 6 nedelja pre početka terapije irinotekanom). Prilagođavanje doze može da bude potrebno kod ove populacije (videti odeljak „Doziranje i način primene”).

Funkcija bubrega

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

Kardiološki poremećaji

Nakon terapije irinotekanom zabeleženi su događaji povezani sa ishemijom miokarda, predominantno kod pacijenata koji imaju kardiološka oboljenja, druge poznate faktore rizika za kardiološka oboljenja ili su prethodno primali citotoksičnu terapiju (videti odeljak „Neželjena dejstva”).

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

Vaskularni poremećaji

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

Ostalo:

Zabeleženi su retki slučajevi bubrežne insuficijencije, hipotenzije ili hipovolemije kod pacijenata koji su imali epizode dehidracije izazvane dijarejom i/ili povraćanjem ili sepsu.

Žene u reproduktivnom periodu kao i muškarci treba obavezno da koriste sredstva za kontracepciju tokom terapije, kao i mesec dana nakon prekida terapije kod žena odnosno tri meseca kod muškaraca.

Istovremena primena irinotekana sa snažnim inhibitorom (npr. ketokonazolom) ili induktorom (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, kantarionom) citohroma CYP3A4 može izmeniti metabolizam irinotekana pa je stoga treba izbegavati (videti odeljak „Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija”).

Pacijenti sa retkim naslednim problemima intolerancije fruktoze ne treba da uzimaju ovaj lek.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena upotreba je kontraindikovana (videti odeljak „Kontraindikacije”)

Vakcina protiv žute groznice: Rizik od fatalne generalizovane reakcije na vakcine.

Kantarion: Smanjenje nivoa aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi. U jednoj maloj farmakokinetičkoj studiji (n=5), u kojoj je irinotekan u dozi od 350 mg/m² primenjivan istovremeno sa kantarionom (*Hypericum perforatum*) 900 mg, zabeleženo je smanjenje koncentracije aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi za 42%. Zbog toga, kantarion ne treba primenjivati sa irinotekanom.

Žive atenuisane vakcine: Rizik od generalizovane reakcije na vakcine, potencijalno sa smrtnim ishodom. Istovremena upotreba je kontraindikovana tokom terapije irinotekanom kao i 6 meseci nakon prekida hemioterapije. Mrtve ili inaktivisane vakcine se mogu primenjivati, međutim odgovor na takve vakcine može da bude umanjen.

Istovremena primena se ne preporučuje (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”)

Istovremena primena irinotekana sa snažnim inhibitorima ili induktorima citohroma P450 3A4 (CYP3A4) može da izmeni metabolizam irinotekana i treba je izbegavati (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”):

Lekovi koji su snažni induktori CYP3A4 i/ili UGT1A1: (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin):

Rizik od smanjene izloženosti irinotekanu, SN-38 i SN-38 glukuronidu i smanjenja farmakodinamskog dejstva. Nekoliko studija pokazalo je da istovremena primena CYP3A-induktora iz grupe antikonvulziva može dovesti do smanjenja izloženosti irinotekanu, SN-38 i SN-38 glukuronidu i smanjiti njihovo farmakodinamsko dejstvo. Dejstva takvih antikonvulzivnih lekova su se ogledala u smanjenju PIK SN-38 i SN-38G za 50% ili više. Osim indukcije enzima CYP3A4, pojačana glukuronidacija i pojačana bilijarna ekskrecija mogu da igraju određenu ulogu u smanjenju izloženosti irinotekanu i njegovim metabolitima. Dodatno za fenitoin: rizik od egzacerbacije konvulzija zbog smanjene digestivne resorpcije fenitoiina uzrokovane citotoksičnim lekovima.

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

Jedna studija je pokazala da je istovremena primena ketokonazola dovela do smanjenja PIK-a APC za 87% i povećanja PIK-a SN-38 za 109% u poređenju sa irinotekanom kada se primenjuje sam.

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

Rizik od povećanja sistemske izloženosti SN-38, aktivnom metabolitu irinotekana.

Lekari moraju ovo uzeti u obzir ukoliko se istovremena primena ova dva leka ne može izbeći.

Drugi inhibitori CYP3A4: (npr. crizotinib, idelalisib)

Rizik od povećanja toksičnosti irinotekana zbog smanjenja metabolizma irinotekana uzrokovanog crizotinibom ili idelalisibom.

Potreban je oprez pri upotrebi

Antagonisti vitamina K: Povećan rizik od hemoragije i trombotičkih događaja kod pacijenata sa tumorima. Ukoliko su antagonisti vitamina K indikovani, potrebno je češće kontrolisanje INR.

Istovremena primena koju je potrebno razmotriti

Imunosupresivni lekovi: (npr. ciklosporin, takrolimus): Prekomerna imunosupresija sa rizikom od limfoproliferacije.

Neuromišićni blokatori: Interakcija između irinotekana i neuromišićnih blokatora se ne može isključiti. Obzirom da irinotekan ima antiholinergičku aktivnost, lekovi sa antiholinesteraznom aktivnošću mogu da produže neuromišićnu blokadu do koje dovodi suksametonijum a neuromišićna blokada nedepolarišućih lekova može da bude antagonizovana.

Ostale kombinacije

5-fluorouracil/folinska kiselina: Istovremena primena 5-fluorouracila/folinske kiseline u kombinovanom režimu ne menja farmakokinetiku irinotekana.

Bevacizumab: Rezultati iz namenske studije interakcija između lekova nisu pokazali značajan uticaj bevacizumaba na farmakokinetiku irinotekana i njegovog aktivnog metabolita SN-38. Međutim, to ne isključuje bilo kakvo povećanje toksičnosti uzrokovano njihovim farmakološkim svojstvima.

Cetuksimab: Nema dokaza da cetuksimab utiče na bezbednosni profil irinotekana ili obrnuto

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu kao i muškarci treba da koriste efikasnu kontracepciju tokom lečenja, kao i mesec dana nakon prekida terapije kod žena odnosno tri meseca kod muškaraca.

Trudnoća

Nema podataka o primeni irinotekana kod trudnica. Irinotekan je pokazao embriotoksična i teratogena dejstva kod životinja. Lek Irinotesin se stoga, na osnovu rezultata studija na životinjama i mehanizma delovanja irinotekana, ne sme primenjivati tokom trudnoće osim ako to nije apsolutno neophodno.

Dojenje

¹⁴C-irinotekan nađen je u mleku pacova tokom laktacije. Nije poznato da li se irinotekan izlučuje u humano mleko. Zbog mogućih neželjenih reakcija kod odojčeta, dojenje treba prekinuti dok traje terapija lekom Irinotesin (videti odeljak „Kontraindikacije“).

Plodnost

Nema podataka o dejstvu irinotekana na plodnost kod ljudi. U studijama na životinjama dokazano je dejstvo irinotekana na plodnost potomstva (videti odeljak „Preklinički podaci o bezbednosti leka“ iz Sažetka karakteristika leka).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Irinotesin ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na moguću pojavu vrtoglavice ili poremećaja vida u roku od 24 sata nakon primene leka Irinotesin i savetovati im da ne upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ukoliko se jave ti simptomi.

Neželjena dejstva

KLINIČKE STUDIJE

Podaci o neželjenim reakcijama su intenzivno prikupljeni tokom kliničkih studija kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom, a učestalost je prikazana u nastavku teksta. Očekuje se da je učestalost neželjenih reakcija kod drugih indikacija slična kao kod kolorektalnog karcinoma.

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

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

Težak akutni holinergički sindrom prolaznog karaktera zabeležen je veoma često.

Glavni simptomi definisani su kao rana dijareja i različiti drugi simptomi kao što su bolovi u stomaku, znojenje, mioza i pojačana salivacija tokom ili u roku od 24 sata nakon infuzije leka Irinotesin. Ovi simptomi nestaju nakon primene atropina (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

MONOTERAPIJA

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

Neželjene reakcije zabeležene pri primeni leka Irinotesin u vidu monoterapije (350 mg/m² na svake 3 nedelje)		
MedDRA klasifikacija sistema organa	Kategorija učestalosti	Poželjan termin
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Neutropenija
	Veoma često	Anemija
	Često	Trombocitopenija
	Često	Febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Holinergični sindrom
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja
	Veoma često	Povraćanje
	Veoma često	Mučnina
	Veoma često	Bol u abdomenu
	Često	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Alopecija (reverzibilna)
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene	Veoma često	Zapaljenje sluzokože
	Veoma često	Pireksija
	Veoma često	Astenija
Analize	Često	Povećan kreatinin u krvi
	Često	Povećane transaminaze (ALT i AST)
	Često	Povećan bilirubin
	Često	Povećana alkalna fosfataza u krvi

Opis odabranih neželjenih reakcija (monoterapija)

Teška dijareja je zabeležena kod 20 % pacijenata koji su se pridržavali preporuka za lečenje dijareje. Od ciklusa koji su mogli da se procene, 14 % pacijenata imalo je tešku dijareju. Srednje vreme do pojave prve retke stolice bilo je 5 dana posle infuzije irinotekanom.

Teška mučnina i povraćanje zabeleženo je kod približno 10% pacijenata lečenih antiemeticima.

Konstipacija je zabeležena kod manje od 10 % pacijenata.

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

Potpuni oporavak se obično postizao do 22. dana.

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

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

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

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

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

Akutni holinergički sindrom Težak prolazni akutni holinergički sindrom zabeležen je kod 9 % pacijenata lečenih monoterapijom.

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

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

Laboratorijski testovi

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

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

KOMBINOVANA TERAPIJA

Neželjene reakcije navedene u ovom odeljku odnose se na irinotekan.

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

Neželjene reakcije na lek zabeležene kod pacijenata lečenih kapecitabinom u kombinaciji sa irinotekanom, osim onih koje su zabeležene kod monoterapije kapecitabinom ili one koje su beležene sa većom učestalošću u odnosu na monoterapiju kapecitabinom uključuju: *veoma česte neželjene reakcije na lek svih gradusa*: tromboza/embolija; *česte neželjene reakcije svih gradusa*: reakcija preosetljivosti, ishemija miokarda/infarkt;

česte neželjene reakcije 3. i 4. gradusa: febrilna neutropenija. Za kompletne informacije o neželjenim reakcijama na kapecitabin pogledati Sažetak karakteristika leka za kapecitabin.

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

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

Lek Irinotesin u kombinaciji sa 5-FU i FA ispitivan je kod metastatskog kolorektalnog karcinoma.

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

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

Neželjene reakcije zabeležene pri primeni leka Irinotesin u kombinovanoj terapiji (180 mg/m ² na svake 2 nedelje)		
MedDRA klasifikacija organskih sistema	Kategorija učestalosti	Poželjan termin
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Trombocitopenija,
	Veoma često	Neutropenija
	Veoma često	Anemija
	Često	Febrilna neutropenija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjen apetit
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Holinergični sindrom
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja
	Veoma često	Povraćanje
	Veoma često	Mučnina
	Često	Bol u abdomenu
	Često	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Alopecija (reverzibilna)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Upala sluzokože,
	Veoma često	Astenija
	Često	Pireksija
Analize	Veoma često	Povišene transaminaze (ALT i AST)
	Veoma često	Povišen bilirubin u krvi
	Veoma često	Povišena alkalna fosfataza u krvi

Opis odabranih neželjenih reakcija (kombinovana terapija)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Astenija je bila teška kod 6,2 % pacijenata lečenih kombinovanom terapijom. Uzročna povezanost sa lekom Irinotesin nije jasno utvrđena.

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

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

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

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

OSTALI NEŽELJENI DOGAĐAJI PRIJAVLJENI U KLINIČKIM STUDIJAMA PRI PRIMENI LEKA IRINOTESIN JEDNOM NEDELJNO

Sledeći neželjeni događaji koji su u vezi sa lekom prijavljeni su u kliničkim studijama sa irinotekomom: bol, sepsa, anorektalni poremećaj, gastrointestinalna infekcija kandidom, hipomagnezemija, osip, znaci na koži, poremećen hod, konfuzija, glavobolja, sinkopa, crvenilo, bradikardija, infekcija urinarnog trakta, bol u dojka, povećana gama-glutamil transferaza, ekstravazacija i sindrom tumorske lize, kardiovaskularni poremećaji (angina pectoris, srčani zastoj, infarkt miokarda, ishemija miokarda, periferni vaskularni poremećaj, vaskularni poremećaj) i tromboembolijski događaji (arterijska tromboza, cerebralni infarkt, cerebrovaskularni akcident, duboka venska tromboza, periferna embolija, embolija pluća, tromboflebitis, tromboza i iznenadna smrt) (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

POSTMARKETINŠKO PRAĆENJE

Učestalosti iz postmarketinškog praćenja nisu poznate (ne mogu se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	Poželjan termin
Infekcije i infestacije	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembranozni kolitis od kojih je jedan slučaj bakteriološki potvrđen (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsa • Gljivične infekcije* • Virusne infekcije†
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenija sa antitrombocitnim antitelima
Poremećaji imunološkog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Preosetljivost • Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	<ul style="list-style-type: none"> • Dehidracija (zbog dijareje i povraćanja) • Hipovolemija
Poremećaji nervnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Poremećaj govora, generalno prolazan po prirodi, u nekim slučajevim je ovaj događaj pripisivan holinergičkom sindromu koji je zabeležen tokom ili ubrzo nakon infuzije irinotekana • Parestezija • Nevoljne mišićne kontrakcije
Srčani poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertenzija (tokom ili posle infuzije)
	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiocirkulatorna insuficijencija‡
Vaskularni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotenzija‡
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Intersticijalna bolest pluća koja se ispoljava kao infiltracija pluća viđa se povremeno tokom terapije irinotekanom; prijavljeni su rani efekti kao što je dispneja (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”). • Dispneja (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”) • Štucanje
Gastrointestinalni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinalna opstrukcija • Ileus: takođe su prijavljeni slučajevi ileusa bez prethodnog kolitisa • Megakolon • Gastrointestinalna hemoragija • Kolitis; u nekim slučajevima kolitis je bio komplikovan ulceracijom, krvarenjem, ileusom ili infekcijom. • Tiflitis • Ishemični kolitis • Ulcerativni kolitis • Simptomatsko ili asimptomatsko povećanje enzima pankreasa • Intestinalna perforacija
Hepatobilijarni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Steatohepatitis • Steatoza jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	• Kožna reakcija
Mišićno-skeletni poremećaji i poremećaji vezivnog tkiva	• Grčevi
Bubrežni i urinarni poremećaji	• Oštećenje funkcije bubrega i akutna bubrežna insuficijencija kod pacijenata kod kojih je došlo do infekcije i/ili deplecije volumena zbog teške gastrointestinalne toksičnosti‡ • Bubrežna insuficijencija‡
Opšti poremećaji i stanja na mestu primene	• Reakcija na mestu infuzije
Analize	• Povećana amilaza • Povećana lipaza • Hipokalemija • Hiponatremija koja je uglavnom u vezi sa dijarejom i povraćanjem • Povećane transaminaze (tj. AST i ALT) bez progresivne metastaze jetre su veoma retko prijavljivane.
*npr. pneumocistitis izazvan mikroorganizmom <i>Jirovecii pneumonia</i> , bronhopulmonalna aspergiloza, sistemska kandidijaza. †npr. herpes zoster, influenza, reaktivacija hepatitisa B, kolitis izazvan citomegalovirusom. ‡ Retki slučajevi bubrežne insuficijencije, hipotenzije ili kardiocirkulatornog kolapsa su zabeleženi kod pacijenata kod kojih je došlo do epizoda dehidracije udružene sa dijarejom i/ili povraćanjem ili sepsom.	

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Simptomi

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

Zbrinajvanje

Nema poznatih antidota za irinotekan. Treba sprovoditi maksimalne potpore mere kako bi se sprečila dehidracija usled dijareje, a takođe lečiti i eventualne komplikacije infekcije.

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Sorbitol;
(S) -mlečnakiselina;

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

Inkompatibilnost

Lek Irinotesin ne sme se mešati sa ostalim lekovima, osim onih koji su pomenuti u odeljku „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)”, (videti takođe odeljak 4).

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice:

3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja bočice:

Sadržaj bočice treba upotrebiti odmah nakon otvaranja.

Rok upotrebe nakon razblaživanja u skladu sa uputstvom

Hemijska i fizička stabilnost proizvoda rastvorenog u propisanim rastvaračima potvrđena je za period od 24 sata na 30°C ±2°C/65% ±5% RH i za period od 48 sati na 2-8°C.

Sa mikrobiloške tačke gledišta, razblažen rastvor treba odmah primeniti. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, a ono ne bi smelo da bude duže od 24 sata na 2-8°C, osim ako se rastvaranje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja razblaženog leka, videti odeljak „Rok upotrebe”.

Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Irinotesin koncentrat za rastvor infuziju, 40mg/2mL

Bočica od tamnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I sa čepom od brombutil gume i metalnom (aluminijumskom) kapicom sa polipropilenskim diskom. Bočice mogu biti pakovane sa ili bez plastičnog postolja za držanje bočice i providnog zaštitnog omotača. Jedna bočica se pakuje u složivu kartonsku kutiju.

Irinotesin koncentrat za rastvor infuziju, 100mg/5mL

Bočica od tamnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I sa čepom od brombutil gume i metalnom (aluminijumskom) kapicom sa polipropilenskim diskom. Bočice mogu biti pakovane sa ili bez plastičnog postolja za držanje bočice i providnog zaštitnog omotača. Jedna bočica se pakuje u složivu kartonsku kutiju.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rukovanje

Kao i kod svih citostatika, potreban je oprez prilikom rukovanja ovim lekom. Rastvaranje treba, pod aseptičkim uslovima, da sprovede obučena osoba u specijalno opremljenom prostoru. Potrebno je preduzeti mere opreza kako bi se izbegao kontakt sa kožom ili sluznicama.

Instrukcije za rastvaranje

Irinotesin, koncentrat za rastvor za infuziju je namenjen za intravensku infuziju samo nakon razblaženja sa jednim od preporučenih rastvora: 0,9% natrijum-hlorid, rastvor za infuziju ili 5% glukoza, rastvor za infuziju. Izvucite potrebnu količinu leka iz bočice pod aseptičnim uslovima koristeći graduisani špric i ubrizgajte ga u 250 mL infuzionog rastvora (kesa ili boca). Infuzioni rastvor treba dobro promešati kružnim pokretom ruke.

Ako se u bočici ili nakon razblaženja pojavi talog lek se ne sme koristiti, ali se mora odložiti u skladu sa propisima za rukovanje citostaticima.

Instrukcije o zaštiti

1. Koristi zaštitnu komoru; neophodno je nošenje zaštitnih rukavica i zaštitnog mantila. Ako zaštitna komora nije dostupna, potrebno je koristiti zaštitnu masku i zaštitne naočare.
2. Otvorene kontejnere, npr. injekcione bočice i infuzione boce, upotrebljene kanile, špriceve, katetere, tubuse i ostatke citostatika treba smatrati opasnim otpadom i odložiti ga prema važećim propisima za rukovanje opasnim materijalima.
3. U slučaju prolivanja pratite sledeće smernice:
 - nosite zaštitnu odeću;
 - pokupite polomljeno staklo i odložite u kontejner za opasni material;
 - kontaminirane radne površine treba pravilno isprati sa velikom količinom hladne vode;
 - oprane radne površine zatim treba temeljno obrisati i materijal korišćen za brisanje treba odložiti kao opasni material.
4. U slučaju da je koža bila u kontaktu sa lekom, zahvaćeni deo kože treba isprati sa velikom količinom tekuće vode a zatim oprati sapunom i vodom. U slučaju kontakta sa sluznicama, temeljno isperite vodom zahvaćeni deo. Ako osećate bilo kakvu nelagodnost, obratite se lekaru.
5. U slučaju kontakta sa očima, temeljno ih operite sa velikom količinom vode. Odmah se obratite oftalmologu.

Odlaganje

Celokupan materijal koji je korišćen prilikom pripremanja/primene ili koji je na bilo koji drugi način bio u kontaktu sa irinotekanom, treba odložiti u skladu sa propisima za rukovanje citostaticima.