

## UPUTSTVO ZA LEK

**Campto<sup>®</sup> 40 mg/2 mL koncentrat za rastvor za infuziju**

**Campto<sup>®</sup> 100 mg/5 mL koncentrat za rastvor za infuziju**

**Campto<sup>®</sup> 300 mg/15 mL 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 Vašem lekaru, 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, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročit ćete:**

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

## 1. Šta je lek Campto i čemu je namenjen

Lek Campto je antikancerski lek koji sadrži aktivnu supstancu irinotekan i deluje tako što ometa rast i širenje ćelija raka u organizmu.

Campto se može koristiti sam ili u kombinaciji sa jednim brojem drugih lekova protiv raka. Ove kombinacije mogu se koristiti za lečenje raka debelog creva (kolona i rektuma) kada je bolest u odmaklom stadijumu.

Vaš lekar može koristiti kombinaciju leka Campto sa 5-fluorouracilom/folinskom kiselinom (5FU/FA) i bevacizumabom za lečenja raka debelog creva (kolona ili rektuma).

Vaš lekar može koristiti kombinaciju leka Campto sa kapecitabinom sa ili bez bevacizumaba za lečenje raka debelog creva (kolona ili rektuma).

Vaš lekar može koristiti kombinaciju leka Campto sa cetuksimabom za lečenja posebnog tipa raka debelog creva (*KRAS wild* tip) koji eksprimira EGFR protein.

## 2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Campto

### Lek Campto ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na irinotekan hidrohlorid, trihidrat ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6);
- ukoliko imate hroničnu zapaljensku bolest creva i/ili opstrukciju (neprolaznost) creva;
- ukoliko dojite;
- ukoliko su Vam vrednosti bilirubina povećane 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 kantariona (biljni suplementi);
- 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.

### Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Campto.

Primenu leka Campto treba ograničiti samo na jedinice specijalizovane za primenu citotoksičnih lekova, a lek Campto treba primenjivati pod strogim nadzorom lekara sa iskustvom u primeni antikancerske hemioterapije.

#### Proliv

Lek Campto može izazvati proliv, koji u pojedinim slučajevima može biti težak. Može se javiti nekoliko sati ili čak i nekoliko dana nakon primene infuzije ovog leka. Ukoliko se ne leči, može dovesti do dehidracije i ozbiljnih poremećaja laboratorijskih parametara i može ugroziti život. Lekar će Vam propisati lekove za sprečavanje ili kontrolu ovih neželjenih dejstava. Važno je da nabavite ove lekove odmah, kako biste ih imali kod kuće u slučaju da Vam zatrebaju.

- Uzmite lek onako kako Vam je propisao Vaš lekar čim primetite prve simptome retke stolice ili učestalih pokreta creva.
- Pijte velike količine vode i (ili) slanih pića (npr. gazirana voda, soda ili supa).
- Obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko još uvek imate proliv, posebno ako traje duže od 24 sata, ili ukoliko imate omaglice, vrtoglavicu ili nesvesticu.

### Neutropenija (smanjenje broja jedne vrste belih krvnih zrnaca)

Ovaj lek može dovesti do smanjenja broja belih krvnih zrnaca, obično u periodu od nekoliko nedelja nakon primene leka, što može povećati rizik od razvoja infekcije. Odmah obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko primetite bilo koji znak infekcije, kao što je povišena telesna temperatura (38 °C ili viša), jeza, bol prilikom mokrenja, novonastala pojava kašlja ili krvavog ispljuvka. Izbegavajte boravak u blizini osoba koje su bolesne, odnosno imaju infekciju. Odmah obavestite Vašeg lekara ukoliko se kod Vas razvijaju znaci infekcije.

### Praćenje krvnih parametara

Lekar će Vas najverovatnije uputiti na laboratorijske analize krvi pre započinjanja, kao i tokom terapije ovim lekom, kako bi utvrdio njegovo dejstvo na broj krvnih ćelija i parametre krvi. Na osnovu tih rezultata može Vam propisati lekove za zbrinjavanje ovih dejstava, a možda će Vam i smanjiti sledeću dozu odnosno odložiti njenu primenu, čak možda i kompletno prekinuti terapiju. Redovno idite na kontrole i laboratorijske analize krvi.

Ovaj lek može dovesti do smanjenja broja krvnih pločica u periodu od nekoliko nedelja nakon primene leka, što može povećati rizik od krvarenja. Razgovarajte sa Vašim lekarom pre nego što uzmete lekove ili suplemente koji mogu uticati na zaustavljanje krvarenja, kao što su acetilsalicilna kiselina ili lekovi koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu, varfarin ili vitamin E. Odmah obavestite Vašeg lekara ukoliko se kod Vas javi neuobičajeno stvaranje modrica, krvarenje kao što je krvarenje iz nosa ili desni prilikom pranja zuba ili crna stolica boje katrana.

### Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje se mogu javiti onog dana kada primete terapiju ili u toku prvih nekoliko dana nakon primene leka. Pre započinjanja terapije, lekar će Vam propisati lekove za sprečavanje pojave mučnine i povraćanja, koje možete da uzimate kod kuće. Neka Vam ovi lekovi budu pri ruci ukoliko Vam zatrebaju. Obratite se Vašem lekaru ukoliko Vas mučnina i povraćanje onemogućavaju da pijete tečnost.

### Akutni holinergički sindrom

Ovaj lek može uticati na deo nervnog sistema koji reguliše izlučivanje tečnosti iz organizma, dovodeći do tzv. holinergičkog sindroma. Simptomi obuhvataju curenje iz nosa, pojačano lučenje pljuvačke, pojačano suženje očiju, znojenje, nalete crvenila, stomachne grčeve i proliv. Odmah obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ukoliko primetite bilo koji od ovih simptoma, jer postoje lekovi za njihovu kontrolu.

### Oboljenje pluća

Retko se kod osoba koje su na terapiji ovim lekom javlja ozbiljno oboljenje pluća. Odmah obavestite Vašeg lekara ukoliko imate novonastali kašalj ili pogoršanje postojećeg, ukoliko otežano dišete i imate povišenu telesnu temperaturu. Lekar će možda morati da prekine terapiju ovim lekom kako bi lečio oboljenje pluća.

Ovaj lek može povećati rizik od stvaranja krvnih ugrušaka u venama nogu ili pluća, koji se mogu otkaćiti i krvotokom stići do drugih delova tela kao što su pluća i mozak. Odmah obavestite Vašeg lekara ukoliko primetite bol u grudima, nedostatak daha, otok, bol, crvenilo ili toplotu na ruci ili nozi.

### Hronično zapaljenje creva i/ili blokada creva

Obratite se Vašem lekaru ukoliko imate bol u predelu trbuha ili ukoliko osetite da Vam creva ne rade, posebno ako se istovremeno nadimate i nemate apetit.

### Terapija zračenjem

Ukoliko ste nedavno bili podvrgnuti radioterapiji (zračenju) karlice ili trbuha, rizik od razvoja supresije koštane srži može biti povećan.

### Funkcija bubrega

Zabeležena je pojava poremećaja funkcije bubrega.

### Kardiološki poremećaji

Obavestite Vašeg lekara ukoliko bolujete ili ste bolovali od srčanih bolesti ili ukoliko ste ranije primali antikancersku terapiju. Vaš lekar će Vas pažljivo pratiti i razgovarati sa Vama o načinima za smanjenje faktora rizika (na primer pušenje, visok krvni pritisak i povišena koncentracija masnoća).

### Vaskularni poremećaji

Lek Campto se retko dovodi u vezu sa poremećajima krvotoka (stvaranje krvnih ugrušaka u krvnim sudovima nogu i pluća), što se može retko javiti kod pacijenata sa višestrukim faktorima rizika.

### Ostalo

Ovaj lek može izazvati pojavu afti unutar usne duplje i na usnama, obično u toku prvih nekoliko nedelja nakon primene leka, što može izazvati bol u ustima, krvarenje i poteškoće dok jedete. Vaš lekar ili medicinska sestra Vas mogu posavetovati kako da se ove tegobe smanje, promenom načina na koji jedete ili perete zube. Ukoliko je potrebno, lekar Vam može propisati i lekove protiv bolova.

Recite Vašem lekaru ili stomatologu da primete ovaj lek ukoliko treba da idete na operaciju ili bilo koju hiruršku proceduru.

Ukoliko uzimate ovaj lek u kombinaciji sa drugim antikancerskim lekovima, obavezno pročitajte uputstva i za ove lekove.

U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

### **Drugi lekovi i Campto**

Lek Campto može da stupa u interakcije sa brojnim lekovima i suplementima, koji mogu da dovedu kako do povećanja tako i do smanjenja koncentracije leka u krvi. Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući sledeće:

- Lekove za lečenje epilepsije (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i fosfenitoin)
- Lekove za lečenje gljivičnih infekcija (ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol)
- Lekove za lečenje bakterijskih infekcija (klaritromicin, eritromicin i telitromicin)
- Lekove za lečenje tuberkuloze (rifampicin i rifabutin)
- Kantarion (biljni suplement)
- Žive atenuisane vakcine
- Lekove za lečenje HIV infekcije (indinavir, ritonavir, amprenavir, fosamprenavir, nelfinavir, atazanavir i drugi)
- Lekove koji slabe imuni sistem i tako sprečavaju odbacivanje transplantiranog organa (ciklosporin, takrolimus)
- Lekovi za lečenje raka (regorafenib, krizotinib i idelalizib)
- Antagonisti vitamin K (standardni lekovi koji razređuju krv kao što je varfarin)
- Lekovi koji se koriste za opuštanje mišića tokom opšte anestezije i operacija (suksametoniјum)
- 5-fluorouracil/ folinska kiselina
- Bevacizumab (inhibitor rasta krvnih sudova)
- Cetiksimab (inhibitor EGF receptora)

Ne smete započeti niti prestati da uzimate bilo koji drugi lek dok ste na terapiji lekom Campto bez prethodne konsultacije sa Vašim lekarom.

Ovaj lek može izazvati ozbiljan proliv. Savetuje se da izbegavate primenu laksativa i omekšivača stolice tokom terapije ovim lekom.

Verovatno postoji još lekova koji stupaju u interakcije sa lekom Campto. Proverite sa Vašim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom da li drugi lekovi koje uzimate, biljni preparati, suplementi ili konzumiranje alkohola mogu izazvati tegobe prilikom primene ovog leka.

### **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 trudni, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet 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 studije, poznato je da ovaj lek utiče na plodnost. Razgovarajte sa Vašim lekarom o mogućim rizicima usled primene ovog leka i mogućnostima očuvanja sposobnosti da postanete roditelj.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Može se javiti vrtoglavica i/ili poremećaj vida tokom 24 sata nakon primene leka. Ukoliko Vam se to dogodi, nemojte upravljati vozilom ili rukovati mašinama.

### **Lek Campto sadrži sorbitol (vrsta šećera).**

U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ukoliko Vi ili Vaše dete imate nasledno oboljenje intolerancije na fruktozu, retko genetsko oboljenje, ne smete da primete ovaj lek. Pacijenti sa naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne mogu da razgrade fruktozu, što može izazvati ozbiljna neželjena dejstva.

Morate obavestiti Vašeg lekara pre primene ovog leka ukoliko Vi ili Vaše dete imate nasledno oboljenje intolerancije na fruktozu, ili ukoliko Vaše dete ne sme da konzumira zaslađenu hranu ili pića zbog mučnine, povraćanja ili neprijatnih dejstava kao što su nadimanje, grčevi u stomaku ili proliv.

### **3. Kako se primenjuje lek Campto**

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom.

Lek Campto će Vam dati isključivo lekar ili medicinska sestra koji imaju iskustva u primeni hemioterapije.

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 Campto koju treba da primite zavisi od više faktora, kao što je starost, visina i telesna masa, opšte zdravstveno stanje i druge zdravstvene tegobe, kao i vrsta raka koji se leči. Lekar će odrediti odgovarajuću dozu i raspored terapije.

Lek Campto će Vam biti primenjen intravenski (putem infuzije u venu) u bolničkim uslovima. Primena spore intravenske infuzije može trajati 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 Campto. Može biti potrebno da nastavite sa uzimanjem ovih lekova najmanje jedan dan nakon završetka infuzije leka Campto.

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 Campto. 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 u predelu trbuha 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 Campto nego što treba**

Ovaj lek se primenjuje pod strogim nadzorom medicinskog osoblja i malo je verovatno da ćete primiti veću dozu od propisane. Ukoliko mislite da ste primili veću dozu od propisane, odmah zatražite hitnu medicinsku pomoć, jer simptomi predoziranja mogu uključiti neke od ozbiljnih neželjenih reakcija navedenih u ovom uputstvu.

### **Ako ste zaboravili da primite lek Campto**

Lek Campto se primenjuje pod nadzorom medicinskog osoblja i nije verovatno da će neka doza biti izostavljena. Međutim, recite Vašem lekaru ili bolničkom farmaceutu, ako mislite da su zaboravili da Vam daju dozu leka.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se Vašem 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 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 hitnoj 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 truhu (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:

Simptom	Učestalost* pojave kod monoterapije	Učestalost† pojave kod kombinovane terapije
Abnormalno nizak broj belih krvnih zrnaca, što povećava rizik od infekcije	Veoma često	Veoma često
Nizak broj crvenih krvnih zrnaca što izaziva zamor i nedostatak daha	Veoma često	Veoma često
Smanjenje apetita	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 trbuhu	Veoma često	Često
Opadanje kose (prolazno)	Veoma često	Veoma često
Zapaljenje sluzokože	Veoma često	Veoma često
Povišena telesna temperatura	Veoma često	Često
Osećaj slabosti i nedostatka energije	Veoma često	Veoma često
Nizak broj krvnih pločica (krvne ćelije koje potpomažu zgrušavanje krvi), što izaziva stvaranje modrica i krvarenje	Često	Veoma često
Poremećaj vrednosti funkcionalnih testova jetre	Često	Veoma često
Infekcija	Često	Često
Nizak broj belih krvnih zrnaca praćen povišenom telesnom temperaturom	Često	Često
Otežano pražnjenje creva	Često	Često
Poremećaj vrednosti funkcionalnih testova bubrega	Često	Nije zabeleženo

\* Veoma često: mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek

† Često: 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 (usled proliva i povraćanja)
- Vrtoglavica, ubrzan puls i bleđa koža (stanje koje se naziva hipovolemija)
- Alergijska reakcija
- Privremeni poremećaj govora tokom ili ubrzo nakon primene terapije

- Trnci i žmarci
- Visok krvni pritisak (tokom ili nakon primene infuzije)
- Srčane tegobe\*
- Oboljenje pluća koje izaziva šištanje prilikom disanja i nedostatak daha (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
- Snižena koncentracija kalijuma u krvi
- Snižena koncentracija natrijuma u krvi, uglavnom izazvana prolivom i povraćanjem
- Grčevi u mišićima
- Problemi sa bubrežima\*
- Nizak krvni pritisak\*
- Gljivične infekcije
- Virusne infekcije

\* Sporadični slučajevi ovih događaja zabeleženi su kod pacijenata sa epizodama dehidracije povezane 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **5. Kako čuvati lek Campto**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Campto posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon „Važi do”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

#### **Rok upotrebe nakon otvaranja/razblaženja**

Sa mikrobiološke tačke gledišta razblaženi rastvor se mora upotrebiti odmah, pošto ne sadrži konzervanse. Rastvor za infuziju treba pripremiti neposredno pre primene i infuzija bi trebalo da počne što je pre moguće. Ako se lek ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja predstavljaju odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstitucija/razblaženje ne odvija u strogo kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Neiskorišćeni deo rastvora treba odbaciti.

#### **Čuvanje**

- Neotvoreni lek čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.
- Campto koncentrat za rastvor za infuziju treba razblažiti pre primene (opširnije informacije su date na kraju ovog uputstva).
- Campto rastvor je fizički i hemijski kompatibilan sa infuzionim rastvorima 0,9% natrijum-hloridom i 5% glukozom u kontejneru od PVC i polietilena niske gustine (LDPE).

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 Campto

Aktivna supstanca je irinotekan-hidrohlorid, trihidrat.

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

Jedna bočica leka Campto sadrži 40 mg, 100 mg ili 300 mg irinotekan-hidrohlorid, trihidrata.

Pomoćne supstance:

- Sorbitol (E420);
- Mlečna kiselina;
- Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
- Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
- Voda za injekcije.

### Kako izgleda lek Campto i sadržaj pakovanja

Bistar, svetlo žut rastvor bez vidljivih čestica.

#### Sadržaj pakovanja:

Campto koncentrat za rastvor za infuziju 1 x (40 mg/2 mL):

Unutrašnje pakovanje je bočica od polipropilena tamne boje (2 mL), zatvorena sa zatvaračem od halobutil gume, aluminijumskom kapicom i zaštitnim plastičnim poklopcem (flip off).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa bočicom i Uputstvom za lek.

Campto koncentrat za rastvor za infuziju 1 x (100 mg/5 mL):

Unutrašnje pakovanje je bočica od polipropilena tamne boje (5 mL), zatvorena sa zatvaračem od halobutil gume, aluminijumskom kapicom i zaštitnim plastičnim poklopcem (flip off).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa bočicom i Uputstvom za lek.

Campto koncentrat za rastvor za infuziju 1 x (300 mg/15 mL):

Unutrašnje pakovanje je bočica od polipropilena tamne boje (15 mL), zatvorena sa zatvaračem od halobutil gume, aluminijumskom kapicom i zaštitnim plastičnim poklopcem (flip off).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa bočicom i Uputstvom za lek.

### Nosilac dozvole i proizvođač

#### Nosilac dozvole:

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

#### Proizvođač:

PFIZER (PERTH) PTY. LIMITED,

15 Brodie Hall Drive, Technology Park, Bentley, Australija

## Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jun, 2019.

### Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

### Broj i datum dozvole:

Campto, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 40 mg/2 mL: 515-01-03180-18-001 od 06.06.2019.

Campto, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 100 mg/5 mL: 515-01-03181-18-001 od 06.06.2019.

Campto, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 300 mg/15 mL: 515-01-03182-18-001 od 06.06.2019.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

### Terapijske indikacije

Campto je indikovano za lečenje pacijenata sa uznapredovalim kolorektalnim karcinomom:

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

U kombinaciji sa cetuksimabom, Campto je indikovano za lečenje pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom *KRAS wild* tipa, koji eksprimira receptore za epidermalni faktor rasta (engl. *epidermal growth factor receptors* – EGFR), a koji prethodno nisu primali terapiju za metastatsku bolest ili su neuspešno lečeni citotoksičnom terapijom koja je uključivala i irinotekan (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).

U kombinaciji sa 5-fluorouracilom, folinskom kiselinom i bevacizumabom, Campto je indikovano u prvoj liniji terapije kod pacijenata sa metastatskim karcinomom kolona ili rektuma.

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

### Doziranje i način primene

#### Doziranje

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

#### *Preporučeno doziranje*

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

Preporučena doza leka Campto je 350 mg/m<sup>2</sup>, primenjena u vidu intravenske infuzije koja traje 30-90 min, 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 leka Campto u kombinaciji sa 5-fluorouracilom (5FU) i folinskom kiselinom (engl. *folinic acid* – FA) ispitani su prema sledećem protokolu (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka):

- Campto plus 5FU/FA jednom u dve nedelje.

Preporučena doza leka Campto je  $180 \text{ mg/m}^2$ , primenjena u vidu intravenske infuzije koja traje 30-90 min, jednom u dve nedelje, posle koje slede infuzije folinske kiseline i 5-fluorouracila.

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

Uobičajeno je da doze irinotekana budu iste kao i u poslednjim ciklusima prethodno korišćenog protokola sa irinotekanom. Irinotekan se ne sme primeniti pre nego što prođe bar jedan sat od završetka infuzije cetuksimaba.

Kada su u pitanju doziranje i način primene bevacizumaba, treba pogledati sažetak karakteristika leka za bevacizumab.

Za doziranje i način primene u kombinaciji sa kapecitabinom videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka i sažetak karakteristika leka za kapecitabin.

*Prilagođavanje doziranja:*

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

Kada se započinje sa sledećom infuzijom, doza leka Campto, kao i 5FU (ukoliko se i on koristi u lečenju), treba da se smanji u skladu sa najtežim gradusom neželjenih događaja koji su registrovani tokom prethodne infuzije. Lečenje treba da se odloži za 1-2 nedelje da bi se omogućio oporavak od neželjenih događaja izazvanih terapijom.

Pri pojavi sledećih neželjenih događaja, doze lekova (Campto, kao i 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).

Preporuke za promenu doze cetuksimaba, kada se daje u kombinaciji sa irinotekanom, treba da budu u skladu sa informacijama o ovom leku.

Kada se Campto primenjuje u kombinaciji sa kapecitabinom kod pacijenata starosti 65 godina i starijih, preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na  $800 \text{ mg/m}^2$  dva puta dnevno prema sažetku karakteristika leka za kapecitabin. Kod primene kombinacije ovih lekova pogledati preporuke za prilagođavanje doze date u sažetku karakteristika leka za kapecitabin.

*Trajanje terapije*

Lečenje lekom Campto 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 Campto treba odrediti na osnovu nivoa bilirubina u krvi (do 3 puta veći od gornje granice normalnih vrednosti) kod pacijenata sa performans statusom  $\leq 2$ . Kod takvih pacijenata sa hiperbilirubinemijom i protrombinskim vremenom većim od 50%, klirens irinotekana je smanjen (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka), a rizik od hepatotoksičnosti je povećan. Stoga, kod takvih pacijenata treba svake nedelje redovno kontrolisati kompletnu krvnu sliku.

- Kod pacijenata sa nivoima bilirubina koji su do 1,5 puta veći od gornje granice normalnih vrednosti, preporučena doza leka Campto iznosi 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Kod pacijenata sa nivoima bilirubina koji su 1,5-3 puta veći od gornje granice normalnih vrednosti, preporučena doza leka Campto iznosi 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Pacijente čiji nivo bilirubina prelazi više od 3 puta gornju granicu normalnih vrednosti ne bi trebalo lečiti lekom Campto (videti odeljke *Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Nema podataka o lečenju pacijenata sa insuficijencijom jetre lekom Campto u kombinaciji sa drugim lekovima.

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Primena leka Campto se ne preporučuje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pošto nisu sprovedene studije sa ovom populacijom pacijenata (videti odeljke *Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

#### Stariji pacijenti

Posebne farmakokinetičke studije kod starijih pacijenata nisu sprovedene. Međutim, treba pažljivo odabrati dozu kada je ova populacija u pitanju, zbog toga što su kod starijih u većoj meri smanjene biološke funkcije. Ova grupa pacijenata zahteva intenzivniji nadzor (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Campto kod dece još uvek nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

#### Način primene

#### Potreban je oprez pri rukovanju i primeni leka.

Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6. *Sažetka karakteristika leka*

### **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 bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 *Sažetka karakteristika leka*
- Dojenje (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).
- Bilirubin povećan više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).
- Teško oštećenje koštane srži.
- Performans status (prema skali Svetske zdravstvene organizacije)  $> 2$ .

- Istovremena primena sa preparatima koji sadrže kantarion (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).
- Primena živih atenuisanih vakcina (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Za druge kontraindikacije koje se odnose na cetuksimab, bevacizumab ili kapecitabin treba konsultovati prateću dokumentaciju za ove lekove.

### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Upotrebu leka Campto treba ograničiti na jedinice specijalizovane za primenu citotoksičnih lekova, a Campto treba primenjivati samo pod nadzorom lekara posebno obučenih za hemioterapiju maligniteta.

Uzimajući u obzir prirodu i učestalost neželjenih događaja, Campto treba propisati u sledećim slučajevima samo posle odmeravanja odnosa očekivane koristi i mogućih terapijskih rizika:

- kod pacijenata sa nekim faktorom rizika, posebno kod onih sa performans statusom koji je jednak 2 (skala Svetske zdravstvene organizacije).
- u određenim, retkim slučajevima gde se smatra malo verovatnim da se pacijenti pridržavaju preporuka koje se odnose na zbrinjavanje neželjenih 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.

Kada se Campto koristi u monoterapiji, obično se propisuje tronedeljni režim (davanje leka jednom u tri nedelje). Međutim, treba uzeti u obzir i primenu leka svake nedelje (videti odeljak 5 *Sažetka karakteristika leka*) kod pacijenata koji zahtevaju intenzivniji nadzor ili kod kojih postoji poseban rizik od teške neutropenije.

### Odložena dijareja

Pacijente treba upoznati sa rizikom od pojave odložene dijareje do koje dolazi više od 24 h posle primene leka Campto i u bilo kom momentu pre sledećeg ciklusa. U monoterapiji, prva tečna stolica se javlja s medijanom od 5 dana posle infuzije leka Campto. Pacijenti treba smesta da obaveste lekara o pojavi ove dijareje i da odmah započnu sa odgovarajućom terapijom.

Pacijenti sa povećanim rizikom od pojave dijareje su oni koji su već bili podvrgnuti radioterapiji abdomena i male karlice, oni sa hiperleukocitozom na početku lečenja, zatim pacijenti sa performans statusom  $\geq 2$ , kao i osobe ženskog pola. Ako se ne sprovede odgovarajuća terapija, dijareja može biti opasna po život, posebno kod pacijenata koji istovremeno imaju i neutropeniju.

Čim se pojavi prva tečna stolica, pacijent treba da počne da pije velike količine tečnosti (napitaka) sa elektrolitima i smesta započne sa odgovarajućom terapijom dijareje. Terapiju dijareje propisuje odeljenje na kome je primenjen lek Campto. Posle otpusta iz bolnice, pacijent treba da se snabde propisanim lekom, tako da može da započne lečenje dijareje čim se ona pojavi. Osim toga, pacijenti treba da izveste o pojavi dijareje svog lekara ili odeljenje gde se lek Campto primenjuje.

Prema aktuelnim preporukama, terapija dijareje sastoji se od visokih doza loperamida (4 mg u prvoj dozi, a zatim po 2 mg na dva sata). U neizmenjenom obliku, ova terapija treba da traje 12 h nakon poslednje tečne stolice. Ni u kom slučaju ove doze loperamida ne treba davati duže od 48 h bez prekida zbog rizika od pojave paralitičkog ileusa, niti terapija loperamidom treba da traje kraće od 12 h.

Terapiju dijareje treba dopuniti profilaktičkom primenom antibiotika širokog spektra kod pacijenata koji istovremeno imaju tešku neutropeniju (broj neutrofila  $< 500$  ćelija/mm<sup>3</sup>).

Osim antibiotske terapije, u lečenju dijareje preporučuje se i hospitalizacija u sledećim slučajevima:

- dijareja udružena sa groznicom;
- teška dijareja (koja zahteva intravensku rehidraciju);
- dijareja koja traje duže od 48 h posle započinjanja terapije visokim dozama loperamida.

Loperamid ne treba davati u profilaktičke svrhe, čak ni kod pacijenata koji su već imali odloženu dijareju tokom prethodnih ciklusa.

Kod pacijenata koji su imali tešku dijareju, preporučuje se smanjenje doze za naredne cikluse (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

### Hematologija

U kliničkim studijama, učestalost neutropenije gradusa 3 i 4 prema NCI-CTC kriterijumima bila je značajno veća kod pacijenata koji su prethodno bili podvrgnuti radioterapiji male karlice/abdomena u odnosu na pacijente koji nisu bili na radioterapiji. Verovatnoća pojave neutropenije gradusa 3 i 4 tokom prvog ciklusa kod pacijenata sa ukupnim bilirubinom u serumu od 1,0 mg/dL ili više na početku lečenja takođe je značajno veća nego kod pacijenata sa vrednostima bilirubina manjim od 1,0 mg/dL.

Svake nedelje treba redovno kontrolisati celokupnu krvnu sliku tokom lečenja lekom Campto. Pacijenti treba da budu upoznati sa rizikom od pojave neutropenije i značajem pojave groznice. Febrilnu neutropeniju (temperatura > 38 °C i broj neutrofila ≤ 1000 ćelija/mm<sup>3</sup>) treba odmah lečiti intrahospitalno antibioticima širokog spektra za intravensku primenu.

Kod pacijenata koji su imali teške hematološke događaje, preporučuje se smanjenje doze za sledeći ciklus davanja leka (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Kod pacijenata sa teškom dijarejom, povećan je rizik od infekcija i hematotoksičnosti. Potrebna je kontrola celokupne krvne slike kod pacijenata sa teškom dijarejom.

### Oštećenje funkcije jetre

Funkciju jetre treba testirati na početku lečenja i pre svakog ciklusa.

Celokupnu krvnu sliku treba kontrolisati jednom nedeljno kod pacijenata sa nivoima bilirubina koji su 1,5-3 puta veći od gornje granice normalnih vrednosti, zbog smanjenog klirensa irinotekana i povećanog rizika od hematotoksičnosti kod tih pacijenata (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*). Za pacijente sa nivoima bilirubina koji su > 3 puta povećani u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti, videti odeljak *Kontraindikacije*

### Mučnina i povraćanje

Preporučuje se profilaktička primena antiemetika pre svakog ciklusa primene leka Campto. Mučnina i povraćanje su često prijavljivani. Pacijenti sa povraćanjem udruženim sa odloženom dijarejom treba što pre hospitalizovati u cilju lečenja.

### Akutni holinergički sindrom

Ukoliko dođe do akutnog holinergičkog sindroma (definiše se kao pojava rane dijareje, uz brojne druge znake i simptome kao što su znojenje, grčevi u trbuhu, mioza i salivacija), potrebno je primeniti atropin-sulfat (0,25 mg, supkutano) osim ako nije kontraindikovan (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Ovi simptomi se mogu uočiti tokom ili odmah nakon primene infuzije irinotekana, a smatra se da su povezani sa antiholinesteraznom aktivnošću nepromenjenog leka i da se češće javljaju pri primeni većih doza irinotekana.

Potrebna je i opreznost kod pacijenata sa astmom. Kod pacijenata koji su imali akutnu i tešku formu holinergičkog sindroma preporučuje se profilaktička primena atropin-sulfata uz naredne doze leka Campto.

### Respiratorni poremećaji

Povremeno, tokom lečenja irinotekanom može doći do pojave intersticijalne bolesti pluća koja se manifestuje plućnim infiltratima. Intersticijalna bolest pluća može biti smrtonosna. Faktori rizika koji su verovatno povezani sa razvojem intersticijalne bolesti pluća uključuju korišćenje pneumotoksičnih lekova, radioterapiju i primenu faktora stimulacije kolonija. Potrebno je intenzivno praćenje respiratornih simptoma kod pacijenata sa faktorima rizika pre i tokom lečenja irinotekanom.

### Ekstravazacija

Iako irinotekan nije poznat kao vezikant, primenu leka treba sprovoditi sa oprezom kako ne bi došlo do ekstravazacije, a mesto primene infuzije treba pratiti kako bi se uočili znaci inflamacije. Ukoliko se pojavi ekstravazacija, preporučuje se ispiranje i stavljanje leda na mesto primene.

### Stariji pacijenti

Zbog češće pojave slabljenja bioloških funkcija, posebno funkcije jetre, potrebna je opreznost pri izboru doza leka Campto kod ove grupe pacijenata (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

### Hronična inflamatorna bolest creva i/ili opstrukcija creva

Pacijenti ne smeju primati lek Campto sve dok traje opstrukcija creva (videti odeljak *Kontraindikacije*).

### Funkcija bubrega

Zabeleženo je povećanje vrednosti kreatinina u serumu ili azota u krvi poreklom iz uree. Zabeleženi su i slučajevi akutne bubrežne insuficijencije. Ovi događaji su generalno pripisivani komplikacijama usled infekcije ili dehidraciji izazvanoj mučninom, povraćanjem ili dijarejom. Takođe su prijavljeni i retki slučajevi poremećaja funkcije bubrega usled sindroma lize tumora.

### Radioterapija

Kod pacijenata koji su prethodno bili podvrgnuti radioterapiji male karlice/abdomena postoji povećan rizik od mijelosupresije nakon primene irinotekana. Potreban je oprez prilikom lečenja pacijenata koji su prethodno primali radioterapiju u velikim dozama (npr. >25% ozračene koštane srži tokom 6 nedelja pre započinjanja terapije irinotekanom). Kod ove populacije može biti potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

### 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*).

Iz tog razloga, pacijente sa poznatim faktorima rizika potrebno je intenzivno pratiti i preduzeti mere u cilju smanjivanja svih faktora rizika koji se mogu modifikovati (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

## Vaskularni poremećaji

Primena irinotekana retko može biti povezana sa tromboembolijskim događajima (plućna embolija, tromboza vena i tromboembolija arterija) kod pacijenata koji pored postojeće neoplazme imaju višestruke faktore rizika.

## Ostalo

Retki slučajevi bubrežne insuficijencije, hipotenzije ili cirkulatornog šoka zapaženi su kod pacijenata koji su imali epizode dehidracije izazvane dijarejom i/ili povraćanjem, ili sepsu.

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

Istovremena primena irinotekana sa jakim inhibitorom (npr. ketokonazol) ili induktorom CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) može izmeniti metabolizam irinotekana i treba je izbegavati (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

### **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### **Istovremena primena lekova koja je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije)**

**Vakcina protiv žute groznice:** Rizik od generalizovane reakcije na vakcinu sa smrtnim ishodom.

**Kantarion:** Kantarion smanjuje koncentraciju aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi. U maloj farmakokinetičkoj studiji (n = 5), u kojoj je irinotekan u dozi od 350 mg/m<sup>2</sup> bio primenjen u kombinaciji sa kantarionom (*Hypericum perforatum*) u dozi od 900 mg, došlo je do smanjenja koncentracija u plazmi SN-38 (aktivnog metabolita irinotekana) za 42%. Zbog toga se kantarion ne sme primenjivati sa irinotekanom.

**Žive atenuisane vakcine:** Rizik od generalizovane reakcije na vakcine, moguće sa smrtnim ishodom. Istovremena primena je kontraindikovana tokom terapije irinotekanom i 6 meseci nakon završetka hemioterapije. Mrtve ili inaktivirane vakcine mogu se primeniti, ali odgovor na njih može biti oslabljen.

#### **Istovremena primena lekova koja 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 dovesti do promene u metabolizmu irinotekana i treba je izbegavati (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

**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 ovih antikonvulzivnih lekova ispoljavala su se smanjenjem PIK vrednosti za SN-38 i SN-38 glukuronid za 50% i više. Osim indukcije CYP3A4 enzima, u smanjenju izloženosti irinotekanu i njegovim metabolitima ulogu ima i pojačana glukuronidacija, kao i povećana bilijarna ekskrecija. Dodatno kod fenitoina: Rizik od egzacerbacije konvulzija usled smanjene resorpcije fenitoina u crevima uzrokovane primenom citotoksičnih lekova.

**Snažni inhibitori CYP3A4** (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitori proteaza, klaritromicin, eritromicin, telitromicin):

Jedna studija je pokazala da istovremena primena ketokonazola dovodi do smanjenja PIK vrednosti za

metabolit APC za 87% i do povećanja PIK vrednosti za SN-38 za 109% u poređenju sa monoterapijom irinotekanom.

**UGT1A1 inhibitori** (npr. atazanavir, ketokonazol, regorafenib): Rizik od povećane sistemske izloženosti aktivnom metabolitu irinotekana, SN-38. Lekari moraju ovo uzeti u obzir ukoliko se istovremena primena ova dva leka ne može izbeći.

**Drugi CYP3A4 inhibitori** (npr. krizotinib, idelalisib): Rizik od povećane toksičnosti irinotekana, zbog smanjenog metabolizma irinotekana izazvanog krizotinibom ili idelalisibom.

#### Mere opreza

**Antagonisti vitamina K:** Povećani rizik od hemoragije i trombotičnih događaja kod pacijenata sa tumorima. Ukoliko su indikovani antagonisti vitamina K, potrebno je češće praćenje vrednosti INR (engl. *International Normalized Ratio*).

#### Istovremena primena koju je potrebno razmotriti

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

**Neuromuskularni blokatori:** Ne mogu se isključiti interakcije između irinotekana i neuromuskularnih blokatora. Lekovi sa antiholinesteraznom aktivnošću kao što je Campto mogu produžiti trajanje neuromišićne blokade izazvane suksametonijumom i antagonizovati neuromišićnu blokadu izazvanu nedepolarizirajućim miorelaksansima.

#### Druge kombinacije

**5-fluorouracil/folinska kiselina:** Istovremena primena kombinacije 5-fluorouracil/folinska kiselina u kombinovanom režimu ne menja farmakokinetiku irinotekana.

**Bevacizumab:** Rezultati studije interakcija između lekova nisu pokazali značajan efekat bevacizumaba na farmakokinetiku irinotekana i njegovog aktivnog metabolita SN-38. Ipak, ovo ne isključuje povećanje toksičnosti usled njihovih farmakoloških dejstava.

**Cetuksimab:** Nema dokaza da se bezbednosni profil irinotekana menja pod uticajem cetuksimaba i obrnuto.

### **Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

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

#### Trudnoća

Nema podataka o upotrebi irinotekana kod trudnica. Za irinotekan je pokazano da je embriotoksičan i teratogen kod životinja. Prema tome, na osnovu rezultata studija na životinjama i mehanizma dejstva irinotekana, Campto se ne sme koristiti tokom trudnoće osim ukoliko je to neophodno.

#### Dojenje

Kod ženki pacova u fazi dojenja, dokazano je prisustvo <sup>14</sup>C- obeleženog irinotekana u mleku. Nije poznato da li se irinotekan izlučuje u majčino mleko. Uzimajući to u obzir, kao i potencijal za izazivanje neželjenih reakcija kod odojčadi, dojenje se mora prekinuti tokom lečenja lekom Campto (videti odeljak *Kontraindikacije*).

#### Plodnost

Nema podataka o efektu irinotekana na plodnost kod ljudi. Kod životinja su pokazana neželjena dejstva irinotekana na plodnost mladunaca (videti odeljak 5.3 *Sažetka karakteristika leka*).

### Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Campto ima umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na mogućnost pojave vrtoglavice ili poremećaja vida u periodu od 24 sata posle primene leka Campto i savetovati ih da ne upravljaju vozilima ni rukuju mašinama ako do ovih simptoma dođe.

### 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 ( $\geq 1/10$ ) neželjene reakcije koje ograničavaju povećanje doze su odložena dijareja (koja se pojavljuje više od 24 h posle primene leka) i poremećaji krvi uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju.

Neutropenija je toksični efekat koji ograničava povećanje doze. Neutropenija je bila reverzibilna i nije imala kumulativni karakter; medijana pojave najmanjeg broja neutrofila iznosila je 8 dana, bez obzira da li je lek bio korišćen u monoterapiji ili kombinovanoj terapiji.

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 trbuhu, znojenje, mioza i pojačana salivacija, koji se javljaju tokom prvih 24 sata od primene infuzije leka Campto i povlače se nakon primene atropina (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

## MONOTERAPIJA

Sledeće neželjene reakcije za koje se smatra da su moguće ili verovatno povezane sa primenom leka Campto prijavljene su kod 765 pacijenata koji su lek dobijali u dozi od  $350 \text{ mg/m}^2$  u monoterapiji. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i veoma retko ( $< 1/10000$ ).

Neželjene reakcije prijavljene prilikom primene leka Campto kao monoterapije (režim $350 \text{ mg/m}^2$ na svake 3 nedelje)		
MedDRA klasa sistema organa	Kategorija učestalosti	Neželjena reakcija
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	Smanjenje apetita
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Holinergički 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 reakcije na mestu primene	Veoma često	Zapaljenje sluznica
	Veoma često	Pireksija
	Veoma često	Astenija
Ispitivanja	Često	Povećanje kreatinina u serumu
	Često	Povećanje transaminaza (ALT i AST)
	Često	Povećanje bilirubina u krvi
	Često	Povećanje alkalne fosfataze u krvi

### Opis odabranih neželjenih reakcija (monoterapija)

**Teška dijareja** zabeležena je kod 20% pacijenata koji su sledili preporuke za zbrinjavanje dijareje. Od ciklusa koji su se mogli proceniti, 14% je imalo tešku dijareju. Medijana pojave prve tečne stolice bila je pet dana posle infuzije leka Campto.

Teška **mučnina i povraćanje** zabeleženi su kod 10% pacijenata lečenih antiemeticima.

Zabeležena je pojava **konstipacije** kod manje od 10% pacijenata.

**Neutropenija** je zapažena kod 78,7% pacijenata i bila je teška (broj neutrofila  $<500$  ćelija/mm<sup>3</sup>) kod 22,6% pacijenata. Od ciklusa koji su se mogli proceniti, 18% je imalo broj neutrofila manji od 1000 ćelija/mm<sup>3</sup>, uključujući i 7,6% sa brojem neutrofila koji je bio manji od 500 ćelija/mm<sup>3</sup>.

Potpuni oporavak obično je postizan do 22. dana.

**Povišena temperatura sa teškom neutropenijom** opisana je kod 6,2% pacijenata i u 1,7% ciklusa.

**Infektivne epizode** dešavale su se kod približno 10,3% pacijenata (2,5% ciklusa), bile su udružene sa teškom neutropenijom kod oko 5,3% pacijenata (1,1% ciklusa) i završile su se smrtnim ishodom u 2 slučaja.

**Anemija** je opisana kod 58,7% pacijenata (8% sa hemoglobinom  $<8$  g/dL i 0,9% sa hemoglobinom  $<6,5$  g/dL).

**Trombocitopenija** ( $<100000$  ćelija/mm<sup>3</sup>) opisana je kod 7,4% pacijenata i u 1,8% ciklusa, sa 0,9% pacijenata čiji je broj trombocita bio  $\leq 50000$  ćelija/mm<sup>3</sup> i 0,2% ciklusa.

Kod skoro svih pacijenata do 22. dana je došlo do oporavka.

#### Akutni holinergički sindrom

Težak akutni holinergički sindrom prolaznog karaktera opisan je kod 9% pacijenata lečenih u monoterapiji

**Astenija** je bila teška kod manje od 10% pacijenata na monoterapiji. Uzročna veza sa lekom Campto nije bila jasno utvrđena.

**Povišena temperatura** u odsustvu infekcije i bez prateće teške neutropenije opisana je kod 12% pacijenata lečenih u monoterapiji.

#### Ispitivanja

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 koje su navedene u ovom odeljku odnose se na irinotekan.

Nema dokaza da na bezbednosni profil irinotekana utiče cetuksimab i obrnuto. U kombinaciji sa cetuksimabom, dodatni registrovani neželjeni efekti bili su očekivani za cetuksimab (npr. akneiformni osip - 88%). Za više podataka o neželjenim reakcijama na irinotekan u kombinaciji sa cetuksimabom treba pogledati odgovarajući sažetak karakteristika leka.

Neželjene reakcije na lek zabeležene kod pacijenata lečenih kapecitabinom u kombinaciji sa irinotekanom, pored onih zabeleženih pri monoterapiji kapecitabinom ili onih koje se pojavljuju sa većom učestalošću pri istovremenoj primeni od onih koje se javljaju pri monoterapiji kapecitabinom, uključuju: *Veoma česte neželjene reakcije svih gradusa*: tromboza/embolizam; *Česte neželjene reakcije svih gradusa*: reakcija preosetljivosti, ishemija srca/infarkt miokarda; *Česte neželjene reakcije gradusa 3 i gradusa 4*: febrilna

neutropenija. Za potpune podatke o neželjenim reakcijama kapecitabina treba konsultovati sažetak karakteristika leka za kapecitabin.

Neželjene reakcije gradusa 3 i gradusa 4 zabeležene kod pacijenata lečenih kapecitabinom u kombinaciji sa irinotekanom i bevacizumabom pored onih zabeleženih pri monoterapiji kapecitabinom ili koje se pojavljuju sa većom učestalošću pri istovremenoj primeni od onih koje se javljaju pri monoterapiji kapecitabinom uključuju: *Česte neželjene reakcije gradusa 3 i gradusa 4:* neutropenija, tromboza/embolizam, hipertenzija i ishemijski srca/ infarkt miokarda. Za potpune podatke o neželjenim reakcijama kapecitabina i bevacizumaba treba pogledati odgovarajuće sažetke karakteristika leka kapecitabina i bevacizumaba.

Razvoj hipertenzije gradusa 3 predstavlja najznačajniji rizik za dodavanje bevacizumaba bolus terapiji Campto/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 bolus terapiji Campto/5-FU/FA. Za više podataka o neželjenim reakcijama na irinotekan u kombinaciji sa bevacizumabom treba pogledati odgovarajući sažetak karakteristika leka bevacizumaba.

Primena leka Campto je ispitivana u terapiji metastatskog kolorektalnog karcinoma u kombinaciji sa 5-FU i FA.

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.

Sledeće neželjene reakcije za koje se smatra da su moguće ili verovatno povezane sa primenom leka Campto prijavljene su kod 145 pacijenata koji su dobijali Campto u kombinaciji sa 5 FU/FA svake dve nedelje u preporučenoj dozi od 180 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Neželjene reakcije prijavljene prilikom primene leka Campto u kombinovanoj terapiji (režim 180 mg/m<sup>2</sup> na svake 2 nedelje)</b>		
<b>MedDRA klasa sistema organa</b>	<b>Kategorija učestolosti</b>	<b>Neželjena reakcija</b>
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	Smanjenje apetita
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Holinergički 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	Zapaljenje sluznica
	Veoma često	Astenija
	Često	Pireksija
Ispitivanja	Veoma često	Povećanje transaminaza (ALT i AST)
	Veoma često	Povećanje bilirubina u krvi
	Veoma često	Povećanje alkalne fosfataze u krvi

#### **Opis odabranih neželjenih reakcija (kombinovana terapija)**

**Teška dijareja** zabeležena je kod 13,1% pacijenata koji su sledili preporuke za zbrinjavanje dijareje. Od ciklusa koji su se mogli proceniti, 3,9% je imalo tešku dijareju.

Zabeležena je manja incidencija teške **mučnine** (2,1% pacijenata) i **povraćanja** (2,8% pacijenata).

Zabeležena je pojava **konstipacije** koja se odnosi na Campto i/ili loperamid kod 3,4% pacijenata.

**Neutropenija** je opisana kod 82,5% pacijenata i bila je teška (broj neutrofila  $<500$  ćelija/mm<sup>3</sup>) kod 9,8% pacijenata. Od ciklusa koji su se mogli proceniti, broj neutrofila kod 67,3% bio je manji od 1000 ćelija/mm<sup>3</sup>, među kojima je i 2,7% sa brojem neutrofila koji je manji od 500 ćelija/mm<sup>3</sup>. Do potpunog oporavka dolazilo je tokom 7-8 dana.

**Povišena temperatura sa teškom neutropenijom** opisana je kod 3,4% pacijenata i u 0,9% ciklusa.

**Infektivne epizode** dešavale su se kod približno 2% pacijenata (0,5% ciklusa), bile su udružene sa teškom neutropenijom kod oko 2,1% pacijenata (0,5% ciklusa) i završile su se smrtnim ishodom u jednom slučaju.

**Anemija** je opisana kod 97,2% pacijenata (2,1% sa hemoglobinom  $<8$  g/dL).

**Trombocitopenija** ( $<100000$  ćelija/mm<sup>3</sup>) opisana je kod 32,6% pacijenata i u 21,8% ciklusa. Nije bilo slučajeva teške trombocitopenije ( $<50000$  ćelija/mm<sup>3</sup>).

#### **Akutni holinergički sindrom**

Težak akutni holinergički sindrom prolaznog karaktera opisan je kod 1,4% pacijenata na kombinovanoj terapiji.

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

**Povišena temperatura u odsustvu infekcije** i bez prateće teške neutropenije opisana je kod 6,2% pacijenata sa kombinovanom terapijom.

#### **Ispitivanja**

U odsustvu progresivnih metastaza u jetri, opisane su prolazne serumske vrednosti (gradus 1 i gradus 2) ALT (kod 15% pacijenata), AST (11%), alkalne fosfataze (11%) i bilirubina (10%). Prolazni porast istih vrednosti gradusa 3 zabeležen je, redom, u 0%, 0%, 0% i 1% slučajeva, dok porasta ovih vrednosti gradusa 4 nije bilo. Porast nivoa amilaze i/ili lipaze opisan je veoma retko.

Opisani su i retki slučajevi hipokalemije i hiponatremije, uglavnom u vezi sa dijarejom i povraćanjem.

### **DRUGE NEŽELJENE REAKCIJE ZABELEŽENE U KLINIČKIM STUDIJAMA PRILIKOM PRIMENE LEKA CAMPTO JEDNOM NEDELJNO**

Sledeći neželjeni događaji povezani sa lekom prijavljeni su tokom kliničkih studija sa irinotekanom: bol, sepsa, poremećaj rektuma, gastrointestinalna kandidijaza, hipomagnezija, osip, kožni simptomi, poremećaj hoda, konfuzija, glavobolja, sinkopa, naleti crvenila, bradikardija, infekcije urinarnog trakta, bol u dojka, povećanje GGTP, ekstrasvazacija, sindrom lize tumora, kardiovaskularni poremećaji (angina pectoris, srčani zastoj, infarkt miokada, ishemijska miokarda, periferna vaskularna bolest, vaskularna bolest) i tromboembolijski događaji (tromboza arterija, moždani udar, cerebrovaskularni događaj, duboki tromboflebitis, embolija donjih ekstremiteta, embolija pluća, tromboflebitis, tromboza i iznenadna smrt) (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

### **POSTMARKETINŠKO PRAĆENJE**

Učestalost iz postmarketinškog praćenja je nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<b>MedDRA klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena reakcija</b>
Infekcije i infestacije	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pseudomembranozni kolitis, od kojih je jedan slučaj bio bakteriološki dokumentovan (<i>Clostridium difficile</i>)</li><li>• Sepsa</li><li>• Gljivične infekcije*</li><li>• Virusne infekcije†</li></ul>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocitopenija sa pojavom antitrombocitnih antitela</li></ul>
Poremećaji imunskog sistema	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reakcije preosetljivosti</li><li>• Anafilaktička reakcija</li></ul>
Poremećaji metabolizma i ishrane	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dehidracija (usled dijareje i povraćanja)</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipovolemija</li> </ul>
Poremećaji nervnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poremećaji govora, obično prolazni, a u pojedinim slučajevima mogu se pripisati holinergičkom sindromu koji se javlja tokom ili ubrzo nakon infuzije irinotekana</li> <li>• Parestezija</li> <li>• Nevoljne kontrakcije mišića</li> </ul>
Kardiološki poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertenzija (tokom ili nakon infuzije)</li> <li>• Kardiocirkulatorni šok<sup>‡</sup></li> </ul>
Vaskularni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotenzija<sup>‡</sup></li> </ul>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intersticijska bolest pluća sa plućnim infiltratima javlja se povremeno tokom terapije irinotekanom; prijavljene su rane manifestacije kao što je dispneja (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>).</li> <li>• Dispneja (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>)</li> <li>• Štucanje</li> </ul>
Gastrointestinalni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opstrukcija creva</li> <li>• Ileus: prijavljeni su slučajevi ileusa bez prethodnog kolitisa</li> <li>• Megakolon</li> <li>• Gastrointestinalno krvarenje</li> <li>• Kolitis; U pojedinim slučajevima sa komplikacijama kao što su ulceracije, krvarenje, ileus ili infekcija</li> <li>• Tiflitis</li> <li>• Ishemijski kolitis</li> <li>• Ulcerativni kolitis</li> <li>• Simptomatsko ili asimptomatsko povećanje enzima pankreasa</li> <li>• Perforacija creva</li> </ul>
Hepatobilijarni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Steatohepatitis</li> <li>• Hepatička steatoza</li> </ul>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kožne reakcije</li> </ul>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrakcije i grčevi mišića</li> </ul>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oštećenje funkcije bubrega i akutna bubrežna insuficijencija generalno kod pacijenata sa infekcijama i/ili sa smanjenim volumnom cirkulišuće tečnosti usled teške gastrointestinalne toksičnosti<sup>‡</sup></li> <li>• Bubrežna insuficijencija<sup>‡</sup></li> </ul>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcije na mestu primene infuzije</li> </ul>
Ispitivanja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Povećanje koncentracije amilaze u krvi</li> <li>• Povećanje koncentracije lipaze</li> <li>• Hipokalemija</li> <li>• Hiponatremija, uglavnom povezana sa dijarejom i povraćanjem</li> <li>• Povećanje koncentracije transaminaza u serumu (AST i ALT) odsustvo progresivnih metastaza u jetri, opisano je veoma retko</li> </ul>

\* npr. pneumonija izazvana *Pneumocystis jirovecii*, bronhopulmonarna aspergiloza, sistemska kandidijaza.

<sup>†</sup> npr. Herpes zoster, influenza, reaktivacija hepatitisa B, kolitis izazvan citomegalovirusom.

<sup>‡</sup> Sporadični slučajevi bubrežne insuficijencije, hipotenzije ili kardiocirkulatornog šoka opisani su kod pacijenata koji su imali epizode 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **Predoziranje**

#### Simptomi

Postoje izveštaji o predoziranju, u dozama koje su približno dva puta veće od preporučenih terapijskih doza, što može biti smrtonosno. Najznačajnije prijavljene neželjene reakcije bile su teška neutropenija i teška dijareja.

#### Terapija

Nema poznatog antidota za Campto. Treba maksimalno primeniti mere suportivne terapije da bi se sprečila pojava dehidracije usled dijareje i u cilju lečenja bilo koje infektivne komplikacije.