

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

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

INN: irinotekan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Bočica od 2mL sadrži 40mg irinotekan-hidrohlorid, trihidrata.

Bočica od 5mL sadrže 100 mg irinotekan-hidrohlorid, trihidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan do slabo žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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 eksprimira 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 5.1).

IrinotesinU 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.

4.2. 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-hidrohlid, trihidrata je 350 mg/m² primenjena u vidu intravenske infuzije koja traje 30-90 minuta, jednom u tri nedelje (videti odeljke 4.4. i 6.6.)

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

Bezbednost i efikasnost preparata irinotekan u kombinaciji sa 5-fluorouracilom i folinskom kiselinom (engl. *folinic acid*-FA) ispitani su u odnosu na sledeći protokol (vidi odeljak 5.1).

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

Preporučena doza preparata irinotecan-hidrohlid, 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 5.1. i odgovarajuće odeljke Sažetka karakteristika leka za kapecitabin.

Prilagođavanje doziranja

Irinotesin/Irinotekan treba primenjivati tek posle odgovarajućeg oporavka, odnosno posle svođenja 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-hidrohlid, trihidrata Irinotesin/i 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.

Irinotesin/Pri pojavi sledećih neželjenih događaja, doze irinotecan-hidrohlid, trihidrata i/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).

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 5.2.) 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 vrednosti preporučena 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 4.3. i 4.4.).

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 4.4 i 5.2).

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 4.4.).

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 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Hronična inflamatorna bolest creva i/ili opstrukcija creva (videti odeljak 4.4.)
- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Laktacija (videti odeljak 4.6.)
- Vrednosti bilirubina povećane više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrednosti (videti odeljak 4.4.)
- Teška insuficijencija koštane srži
- Performans status > 2 (na osnovu skale Svetske zdravstvene organizacije)
- Istovremena primena preparata na bazi biljke *Hypericum perforatum* (kantaron) (videti odeljak 4.5.)
- Žive atenuisane vakcine (videti odeljak 4.5)

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

4.4. 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 antikancerske hemioterapije.

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 5.1.) 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 dozamaloperamida. 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 4.2).

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/mm³) 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 4.2.).

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 5.2.) 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 4.3.

Mučnina i povraćanje

Pre svake terapije irinotekanom preporučuje se profilaktička terapija antiemetičima. 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 4.8.).

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 4.2).

Hronična inflamatorna bolest creva i opstrukcija creva

Pacijenti se ne smeju lečiti irinotekanom do izlečenja opstrukcije creva (videti odeljak 4.3).

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 lečenju 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 4.2).

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 4.8).

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 4.5.).

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena upotreba je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)

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 4.4)

Istovremena primena irinotekana sa snažnim inhibitorima ili induktorima citohroma P450 3A4 (CYP3A4) može da izmeni metabolizam irinotekana i treba je izbegavati (videti odeljak 4.4):

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 nedepolarizujućih 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.

Cetuximab: Nema dokaza da cetuximab utiče na bezbednosni profil irinotekana ili obrnuto

4.6. 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 4.3.).

Plodnost

Nema podataka o dejstvu irinotekana na plodnost kod ljudi. U studijama na životinjama dokazano je dejstvo irinotekana na plodnost potomstva (videti odeljak 5.3.).

4.7. 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.

4.8. 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 4.4).

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 (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥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	Veoma često	Zapaljenje sluzokože

primene		
	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/m² 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 irinotekanom: bol, sepsa, anorektalni poremećaj, gastrointestinalna infekcija kandidom, hipomagnezija, osip, znaci na koži, poremećen hod, konfuzija, glavobolja, sinkopa, crvenilo, bradikardija, infekcija urinarnog trakta, bol u dojčkama, povećana gama-glutamil transferaza, ekstrasvazacija 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 4.4).

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 4.4). • Dispneja (videti odeljak 4.4) • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Kožna reakcija
Mišićno-skeletni poremećaji i poremećaji vezivnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • Grčevi
Bubrežni i urinarni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcija na mestu infuzije
Analize	<ul style="list-style-type: none"> • 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 *Jirovecii pneumonia*, 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

4.9. Predoziranje

Simptomi

Prijavljeni su slučajevi predoziranja 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.

Zbrinjavanje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Citostatik, inhibitor topoizomeraze I

ATC šifra: L01XX19

Mehanizam delovanja

Eksperimentalni podaci:

Irinotekan je polusintetski derivat kamptotecina. To je antineoplastični lek koje deluje kao specifični inhibitor DNK topoizomeraze I. U većini tkiva, metaboliše ga karboksilesteraza do SN-38. Pokazano je da je SN-38 aktivniji od irinotekana u precišćenoj topoizomerazi I i više citotoksičan od irinotekana za nekoliko tipova tumorskih ćelija kod miseva i ljudi. Inhibicija DNK topoizomeraze I irinotekanom ili sa SN-38 izaziva lezije jednog lanca DNK, što blokira DNK replikacionu viljušku i odgovorno je za citotoksičnost. Pokazano je da je citotoksično

dejstvo vremenski zavisno i da je specifično za S fazu.

In vitro, P-glikoproteinski MDR transprier ne prepoznaje u značajnoj meri irinotekan i SN-38, pa oni deluju citotoksično na ćelijske linije koje su rezistentne na doksorubicin i vinblastin.

Osim toga, u ispitivanjima *in vivo* irinotekan pokazuje širok spektar antitumorske aktivnosti na tumorskim modelima miševa (P03 adenokarcinom kanalića pankreasa, MA16/C adenokarcinom dojke, C38 i C51 adenokarcinomi kolona) i na humanim ksenograftovima (Co-4 adenokarcinom kolona, Mx-1 adenokarcinom dojke, ST-15 i SC-16 adenokarcinomi želuca). Irinotekan je takođe delotvoran protiv tumora koji eksprimiraju P-glikoproteinski MDR transporter (P388 leukemije rezistentne na vinkristin i doksorubicin).

Osim antitumorske aktivnosti irinotekana, najvažnije farmakološko dejstvo irinotekana je inhibicija acetilholinesteraze.

Klinički podaci

Kombinovana terapija kao terapija prve linije za lečenje metastatskog kolorektalnog karcinoma

Kombinacija sa folinskom kiselinom i 5-fluorouracilom

Studija III faze sprovedena je na 385 prethodno nelečenih pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su dobijali terapiju svake dve nedelje (videti odeljak 4.2) ili svake nedelje. U prvom slučaju (dvo nedeljni režim), prvog dana ciklusa, posle primene irinotekan-hidrohlorid, trihidrata u dozi od 180 mg/m^2 , jednom u dve nedelje, pacijenti su dobijali folinsku kiselinu (200 mg/m^2 , i.v. infuzija, tokom 2 h), a zatim 5-fluorouracil (400 mg/m^2 , i.v. bolus, a zatim 600 mg/m^2 u i.v. infuziji tokom 22 h). Drugog dana ciklusa, folinska kiselina i 5-fluorouracil primenjeni su u istoj dozi i doznom režimu kao i prvog dana. U nedeljnom režimu, posle primene irinotekan-hidrohlorid, trihidrata u dozi od 80 mg/m^2 , pacijenti su dobijali folinsku kiselinu (500 mg/m^2 , i.v. infuzija, tokom 2 h), a zatim 5-fluorouracil (2300 mg/m^2 u i.v. infuziji u trajanju od 24 h), tokom 6 nedelja. U studiji sa kombinovanom terapijom, sa dva opisana dozna režima, efikasnost irinotekana ispitana je na 198 lečenih pacijenata:

	Kombinovani režim (n = 198)		Nedeljni režim (n = 50)		Dvonedeljni režim (n = 148)	
	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA
Stopa terapijskog odgovora (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p vrednost	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Medijana do pojave progresije bolesti (meseći)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p vrednost	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Medijana trajanja terapijskog odgovora (meseći)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p vrednost	NS		p = 0,043		NS	
Medijana trajanja terapijskog odgovora i stabilizacije (meseći)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p vrednost	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Medijana nastupa terapijskog neuspeha (meseći)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p vrednost	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Medijana preživljavanja (meseći)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p vrednost	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU- 5-fluorouracil;
FA- folinska kiselina;

NS- nije značajno

*-prema per protocol populacionoj analizi

U nedeljnom režimu , učestalost teške dijareje bila je 44,4% kod pacijenata koji su dobijali irinotekan u kombinaciji sa 5FU/FA i 25,6% kod pacijenata koji su dobijali samo 5FU/FA. Učestalost teških neutropenija (broj neutrofila < 500 celija/mm³) bila je 5,8% kod pacijenata koji su dobijali irinotekan u kombinaciji sa 5FU/FA i 2,4% kod pacijenata koji su dobijali samo 5FU/FA.

Osim toga, medijana vremena do konačnog pogoršanja funkcionalnog statusa bila je značajno duža u grupi koja je primala kombinaciju lekova sa irinotekanom nego u grupi koja je lečena samo 5FU/FA (p = 0,046).

Kvalitet života procenjen je u ovoj studiji III faze na osnovu upitnika EORTC QLQ-C30. Vreme do konačnog pogoršanja bolesti konstantno je bilo duže u grupi koja je dobijala irinotekan. Procena stanja prema *Global Health Status/Quality of Life* bila je nešto bolja u grupi koja je dobijala kombinovanu terapiju sa irinotekanom , mada statistička značajnost nije postignuta. Ovo pokazuje da se efikasnost kombinacije sa irinotekanom postiže bez uticaja na kvalitet života.

U kombinovanoj terapiji sa bevacizmabom

U randomizovanoj , dvostruko slepoj , aktivno-kontrolisanoj kliničkoj studiji III faze ispitivana je primena bevacizumaba u kombinaciji sa irinotekanom 5FU/FA kao prva linija terapije metastatskog karcinoma kolona ili rektuma (studija AVF2107g). Dodavanje bevacizumaba kombinaciji irinotekan/5FU/FA rezultiralo je statistički značajnim produženjem ukupnog preživljavanja. Kliničko poboljšanje, mereno ukupnim preživljavanjem, uočeno je u svim prethodno specificiranim podgrupama pacijenata podeljenim prema starosti, polu, funkcionalnom statusu, lokalizaciji primarnog tumora, broju zahvaćenih organa i trajanju metastatskog stadijuma bolesti. Potrebno je takode videti sažetak karakteristika leka za bevacizumab . Rezultati efikasnosti iz studije AVF2107g ukratko su prikazani u sledećoj tabeli.

	Studija AVF2107g	
	Grupa 1 Irinotesin /5FU/FA + Placebo	Grupa 2 Irinotesin /5FU/FA + Avastin ^a
Broj pacijenata	411	402
Ukupno preživljavanje		
Srednje vreme (meseći)	15.6	20.3
95% interval pouzdanosti	14.29 -16.99	18.46 -24.18
Odnos hazarda ^b		0.660
p-vrednost		0.00004
Preživljavanje bez progresije		
Srednje vreme (meseći)	6.2	10.6
Odnos hazarda		0.54
p-vrednost		< 0.0001
Ukupna stopa odgovora		
Stopa (%)	34.8	44.8
95% CI	30.2 -39.6	39.9 -49.8
p-vrednost		0.0036
Trajanje odgovora		
Srednje vreme (meseći)	7.1	10.4
25-75 percentila (meseći)	4.7 -11.8	6.7 -15.0

^a 5 mg/kg svake 2 nedelje.

^b U odnosu na kontrolnu grupu.

U kombinovanoj terapiji sa cetuksimabom

EMR 62 202-013: U ovoj randomizovanoj studiji kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji nisu prethodno primali terapiju za metastatsku bolest uporedivna je kombinacija cetuksimaba i irinotekana plus infuzija 5-fluorouracila /folinske kiseline (5FU/FA) (599 pacijenata) sa primenom samo hemioterapije (599 pacijenata). Udeo pacijenata sa *KRAS wild* tipom tumora i onih kod kojih se mogao proceniti *KRAS* status je bio 64%.

Podaci o efikasnosti iz ove studije su prikazani u sledećoj tabeli:

	Ukupna populacija		KRAS nemutirana populacija	
Parametri/statistika	Cetuksimab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuksimab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% CI)	46.9 (42.9, 51.0)	38.7 (34.8, 42.8)	59.3 (51.6, 66.7)	43.2 (35.8, 50.9)
p-vrednost	0.0038		0.0025	
PFS				
Odnos hazarda (95% CI)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
p-vrednost	0.0479		0.0167	

CI - interval pouzdanost i, FOLFIRI - irinotekan plus infuzija 5FU/FA, ORR - stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*) (pacijenti sa potpunim ili delimičnim terapijskim odgovorom) , PFS -preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*)

U kombinovanoj terapiji sa kapecitabinom

Podaci iz randomizovane , kontrolisane studije faze III (CAIRO) podržavaju upotrebu kapecitabina u početnoj dozi od 1000 mg/m² tokom 2 nedelje, svake 3 nedelje, u kombinaciji sa irinotekanom u prvoj liniji terapije pacijenata sa metastatskim kolonorektalnim karcinomom. Osamsto dvadeset (820) pacijenata je randomizovano tako da prima sekvencijalnu terapiju (n=410) ili kombinovanu terapiju (n=410). Sekvencijalna terapija sastojala se od prve linije terapije sa kapecitabinom (1250 mg/m² dva puta dnevno tokom 14 dana) , druge linije terapije sa irinotekanom (350 mg/m² prvog dana) i treće linije terapije sa kombinacijom kapecitabina (1000 mg/m² dva puta dnevno tokom 14 dana) i oksaliplatinom (130 mg /m² prvog dana). Kombinovana terapija sastojala se od prve linije terapije sa kapecitabinom (1000 mg /m² dva puta dnevno tokom 14 dana) u kombinaciji sa irinotekanom (250 mg/m² prvog dana) (XELIRI) i druge linije terapije sa kapecitabinom (1000 mg/m² dva puta dnevno tokom 14 dana) u kombinaciji sa oksaliplatinom (130 mg/m² prvog dana). Svi terapijski ciklusi primenjivani su u intervalima od 3 nedelje. U prvoj liniji terapije, medijana preživljavanja bez progresije bolesti u *intent-to-treat* populaciji pacijenata iznosila je 5,8 meseci (95% CI; 5,1 - 6,2 meseci) za samostalno primenjen kapecitabin i 7,8 meseci (95% CI; 7,0 - 8,3 meseci) za XELIRI (p=0,0002).

Podaci iz periodične analize multicentrične, randomizovane , kontrolisane studije faze II (AIO KRK 0604) podržavaju upotrebu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m² tokom dve nedelje, svake 3 nedelje , u kombinaciji sa irinotekanom i bevacizumabom kao prvu

liniju terapije pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Sto petnaest (115) pacijenata je bilo randomizovano tako da prima terapiju sa kapecitabinom u kombinaciji sa irinotekanom (XELIRI) i bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m² dva puta dnevno tokom dve nedelje , praćeno periodom pauze od 7 dana) , irinotekan (200 mg/m² kao 30- minutna infuzija 1. dana svake tri nedelje) i bevacizumab (7,5 mg/kg kao 30 do 90-minutna infuzija 1. dana svake tri nedelje); ukupno 118 pacijenata je bilo randomizovano tako da prima terapiju sa kapecitabinom u kombinaciji sa oksaliplatinom i bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m² dva puta dnevno tokom dve nedelje , praćeno periodom pauze od 7 dana) , oksaliplatin (130 mg/m² kao dvocasovna infuzija 1. dana svake tri nedelje) i bevacizumab (7,5 mg/kg kao 30 do 90-minutna infuzija 1. dana svake tri nedelje). Preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 meseci u *intent-to-treat* populaciji pacijenata iznosilo je 80% (XELIRI plus bevacizumab) , vs. 74% (XELOX plus bevacizumab). Ukupna stopa odgovora (potpuni odgovor plus parcijalni odgovor) iznosila je 45% (XELOX plus bevacizumab) vs. 47% (XELIRI plus bevacizumab).

U monoterapiji kao terapija druge linije za metastatski kolorektalni karcinom

Kliničke studije faze II/III vršene su na više od 980 pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom sa doznim režimom na svake tri nedelje, kod kojih prethodna terapija 5-fluorouracilom nije bila uspešna. Efikasnost irinotekana procenjivana je kod 765 pacijenata sa dokumentovanom progresijom bolesti pri terapiji 5-fluorouracilom u momentu ulaska u studiju.

	Faza III					
	Irinotesin u odnosu na potpurnu negu			Irinotesin u odnosu na 5FU		
	Irinotesin n=183	Potporna nega n=90	p vrednosti	Irinotesin n=127	5FU n=129	p-vrednosti
Preživljavanje bez progresije posle 6 meseci (%)	NP	NP		33.5 *	26.7	p=0.03
Preživljavanje posle 12 meseci (%)	36.2 *	13.8	p=0.0001	44.8 *	32.4	p=0.0351
Srednje preživljavanje (meseci)	9.2*	6.5	p=0.0001	10.8*	8.5	p=0.0351

NP- Nije primenjivo,
- Statistički značajna razlika

U studijama faze II, sprovedene na 455 pacijenata sa doznim režimom na svake 3 nedelje , preživljavanje bez progresije bolesti posle 6 meseci bilo je 30%, a medijana preživljavanja je bila 9 meseci. Medijana vremena do progresije bolesti bila je 18 nedelja.

Dodatno, nekomparativna studija faze II sprovedena je na 304 pacijenta sa nedeljnim režimom doziranja u dozi od 125 mg/m² primenjeno kao 90-minutna intravenska infuzija tokom 4 uzastopne nedelje nakon kojih sledi 2 nedelje pauze. U ovim studijama medijana vremena do progresije bolesti je bila 17 nedelja i medijana preživljavanja je bila 10 meseci. Sličan bezbednosni profil je zapazen kod 193 pacijenta sa režimom doziranja na nedelju dana sa početnom dozom od 125 mg/m², u poređenju sa doznim režimom na svake 3 nedelje. Medijana vremena do pojave prve tečne stolice bila je 11 dana.

U kombinaciji sa cetuksimabom posle neuspeha citotoksične terapije koja je uključivala irinotekan

Efikasnost kombinacije cetuksimaba i irinotekana ispitana je u dve kliničke studije. Kombinovanu terapiju dobilo je ukupno 356 pacijenta sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji eksprimira receptore za EGRF i kod kojih je prethodna primena citotoksičnog protokola sa irinotekanom bila neuspešna. Reč je o pacijentima čiji Kamofsky skor nije manji od 60, a većinom je 80.

EMR 62 202-007: U ovoj randomizovanoj studiji upoređena je kombinacija cetuksimaba i irinotekana (218 pacijenata) sa monoterapijom cetuksimabom (111 pacijenata).

IMCL CP02-9923: U ovoj otvorenoj studiji sa jednom terapijskom grupom ispitana je kombinovana terapija na 138 pacijenata.

Podaci o efikasnosti iz ovih studija prikazani su u sledećoj tabeli:

Studija	N	ORR		DCR		PFS (meseci)		OS (meseci)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	medijana	95% CI	medijana	95% CI
<u>Cetuksimab + Irinotekan</u>									
EMR 62 202-007	218	50 (22.9)	17.5, 29.1	121 (55.5)	48.6, 62.2	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCLCP02-9923	138	21 (15.2)	9.7, 22.3	84 (60.9)	52.2, 69.1	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
<u>Cetuksimab</u>									
EMR 62 202-007	111	12 (10.8)	5.7, 18.1	36 (32.4)	23.9, 42.0	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1

CI - interval pouzdanosti; DCR - stopa kontrole bolesti (engl. *disease control rate*) (pacijenti sa potpunim terapijskim odgovorom, delimičnim odgovorom ili stabilnom formom bolesti u trajanju od bar 6 nedelja); ORR - stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*) (pacijenti sa potpunim ili delimičnim terapijskim odgovorom); OS - ukupno vreme preživljavanja (engl. *overall survival time*); PFS - preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*)

Kombinacija cetuksimaba i irinotekana bila je efikasnija od cetuksimaba u monoterapiji, u odnosu na stopu objektivnog odgovora (ORR), stopu kontrole bolesti (DCR) i period preživljavanja bez progresije bolesti (PFS). U randomizovanoj studiji, nije bilo uticaja na ukupno preživljavanje (odnos rizika 0,91; p = 0,48).

Pacijenti sa smanjenom UGT1A1 aktivnošću:

Uridin difosfat glukuroniltransferaza 1A1 (UGT1A1) je uključena u metaboličku deaktivaciju SN-38, aktivnog metabolita irinotekana do neaktivnog SN-38 glukuronida (SN-38G). Gen za UGT1A1 je izuzetno polimorfan, što rezultuje varijabilnim metaboličkim kapacitetom među individuama. Jedna specifična varijacija UGT1A1 gena uključuje polimorfizam u promotornom regionu poznatom kao UGT1A1 *28 varijacija. Ova varijacija i drugi kongenitalni deficiti u ekspresiji UGT1A1 (kao što je *Crigler-Najjar* sindrom i *Gilbert-av* sindrom) su povezani sa smanjenom aktivnošću ovog enzima. Podaci iz meta analize ukazuju da pacijenti sa *Crigler-Najjar* sindromom (tip 1 i 2) ili oni koji su homozigoti za UGT1A1 *28 alel (*Gilbert-av* sindrom) imaju povećani rizik od hematološke toksičnosti (gradusa 3 i 4) nakon primene irinotekana u srednjim ili visokim dozama (>150 mg/m²). Korelacija između UGT1A1 genotipa i pojave dijareje indukovane irinotekanom nije utvrđena.

Kod pacijenata koji su homozigoti za UGT1A1 *28 treba primeniti uobičajeno indikovane početne doze irinotekana. Ipak, pacijente treba pratiti zbog moguće pojave hematološke toksičnosti. Smanjenje početne doze irinotekana treba razmotriti kod pacijenata kod kojih je uočena hematološka toksičnost pri prethodnim terapijama. Tačno smanjenje početne doze kod ovih pacijenata nije još uvek ustanovljeno i svaku promenu doze treba bazirati na podnošljivosti terapije za pacijenta (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Trenutno nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi se doneo zaključak o koristi UGT1A1 genotipizacije sa kliničkog aspekta.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Na kraju infuzije, pri preporučenoj dozi od 350 mg/m², srednja vrednost maksimalne koncentracije irinotekana u plazmi bila je 7,7 µg/mL, a za SN-38 ista vrednost bila je 56 ng/mL, dok je srednja vrednost površine ispod krive (PIK) za irinotekan bila 34 µg·h/mL, a za SN-38 451 ng·h/mL. Za SN-38 utvrđene su velike interindividualne varijacije farmakokinetičkih parametara.

Distribucija

U fazi I studije na 60 pacijenata kod kojih je primenjen režim doziranja od 100 do 750 mg/m² u obliku 30-minutne infuzije na svake tri nedelje, volumen distribucije u stanju ravnoteže (V_{ss}) iznosio je 157 L/m².

In vitro, vezivanje za proteine plazme bilo je za irinotekan 65%, a za SN-38 95%.

Biotransformacija

Studije balansa mase i metaboličke studije sa ¹⁴C-obeleganim lekom pokazale su da se više od 50% doze irinotekana primenjenog intravenskim putem izlučuje u nepromenjenom obliku, od čega 33% u fecesu, pretežno preko žuči, a 22% u urinu.

Najmanje po 12% unete doze metaboliše se preko dva metabolička puta:

- Hidroliza pod uticajem karboksilesteraze do aktivnog metabolita SN-38. SN-38 se pretežno eliminiše glukuronidacijom, a zatim bilijarnom i renalnom ekskrecijom (manje od 0,5% doze irinotekana). SN-38 glukuronid se verovatno zatim hidrolizuje u crevima.
- Citohrom P450 3A-zavisna oksidacija koja dovodi do otvaranja spoljašnjeg piperidinskog prstena, pri čemu nastaje APC (derivat aminopentanske kiseline) i NPC (derivat primarnog amina) (videti odeljak 4.5).

Neizmenjeni irinotekan je glavna forma leka u plazmi, a zatim slede metaboliti APC, SN-38 glukuronid i SN-38. Samo SN-38 ispoljava značajnu citotoksičnu aktivnost.

Eliminacija

Irinotekan je ispoljio dvofazni ili trofazni profil eliminacije u fazi I studije na 60 pacijenata koji su primali 100 do 750 mg/m² 30-minutnom intravenskom infuzijom svake tri nedelje. Srednja vrednost klirensa iz plazme bila je 15 L/h/m². Srednje poluvreme eliminacije u plazmi u prvoj fazi trofaznog modela bilo je 12 min, u drugoj fazi 2,5 h, a u trećoj (terminalnoj) fazi 14,2 h. SN-38 ispoljio je bifazni profil eliminacije, sa srednjim terminalnim poluvremenom eliminacije od 13,8 h.

Klirens irinotekana smanjen je za oko 40% kod pacijenata sa bilirubinemijom koja je između 1,5 i 3 puta veća od gornje granice normalnih vrednosti. Kod ovih pacijenata, doza irinotekana od 200 mg/m² dovodi do ekspozicije u plazmi koja odgovara dozi od 350 mg/m² kod pacijenata sa malignitetom i očuvanom funkcijom jetre.

Linearnost/nelinearnost

Populaciona farmakokinetička analiza irinotekana sprovedena je na 148 pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom, lečenih različitim dozama i doznim režimima, u studijama II faze. Farmakokinetički parametri izračunavani su prema troprostomom modelu i imali su slične vrednosti kao i u studijama I faze. Sve studije pokazale su da ekspozicija irinotekanu (CPT-11) i SN-38 raste srazmerno primenjenoj dozi CPT-11; farmakokinetika irinotekana i SN-38 bila je nezavisna od broja prethodnih ciklusa i doznog režima.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Intenzitet najvažnijih toksičnih efekata koji su zapazeni tokom primene irinotekana (npr. leukoneutropenija i dijareja) povezan je sa izloženošću (PIK) leku i njegovom metabolitu SN-38. Tokom primene monoterapije bila zapažena značajna korelacija između hematološke toksičnosti (smanjenje broja leukocita i neutrofila pri najnižim vrednostima) ili intenziteta dijareje i PIK vrednosti, kako za irinotekan, tako i za metabolit SN-38.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Irinotekan i SN-38 su dokazani mutageni u *in vitro* testu hromozomskih aberacija na CHO-ćelijama, kao i u *in vivo* mikronukleusnom testu na miševima.

Međutim, oni nisu ispoljili bilo kakav mutageni potencijal u *Ames-ovom* testu.

Kod pacova koji su jednom nedeljno tokom 13 nedelja dobijali irinotekan u maksimalnoj dozi od 150 mg/m² (što je manje od polovine preporučene doze kod čoveka), nije bilo tumora izazvanih lekom 91 nedelju po završetku terapije.

Toksikoloske studije sa jednom ili više doza irinotekana sprovedene su na miševima, pacovima i psima. Glavni toksični efekti zapaženi su u hematopoetskom i limfnom sistemu. Kod pasa, opisana je odložena dijareja udružena sa atrofijom i fokalnom nekrozom intestinalne mukoze. Alopecija je takođe opisana kod pasa.

Intenzitet ovih efekata zavisio je od primenjene doze i bio je reverzibilan.

Reprodukcija

Irinotekan je pokazao teratogenost kod pacova i kunića u dozama koje su ispod terapijskih doza kod čoveka. Kod pacova, mladunci tretiranih životinja sa spoljašnjim deformitetima pokazali su smanjenje fertiliteta. Ovo nije zapaženo kod morfološki normalnih mladunaca. Kod skotnih pacova uočeno je smanjenje u težini placentе, a kod mladunaca smanjenje fetalnog preživljavanja i učestalija pojava poremećaja ponašanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sorbitol;

(S) -mlečnakiselina;

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);

Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek Irinotesin ne sme se mešati sa ostalim lekovima, osim onih koji su pomenuti u odeljku 6.6 (videti takođe odeljak 4).

6.3. 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.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja razblaženog leka, videti odeljak 6.3.

6.5. 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) kapičom 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) kapičom 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.

6.6. 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 građuisani 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

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

Irinotesin®: 100mg/5mL : 515-01-01941-18-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Irinotesin®; 40mg/2mL: 16.09.2008.

Irinotesin®: 100mg/5mL: 16.09.2008.

Datum obnove dozvole:

Irinotesin®; 40mg/2mL: 15.03.2019.

Irinotesin®: 100mg/5mL: 15.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.