

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Campto[®] 40 mg/2 mL koncentrat za rastvor za infuziju
Campto[®] 100 mg/5 mL koncentrat za rastvor za infuziju
Campto[®] 300 mg/15 mL koncentrat za rastvor za infuziju

INN: irinotekan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Campto 40 mg/2mL koncentrat za rastvor za infuziju
Jedna bočica sa 2 mL sadrži 34,66 mg irinotekana, što odgovara 40 mg irinotekan-hidrohlorid, trihidrata.

Campto 100 mg/5mL koncentrat za rastvor za infuziju
Jedna bočica sa 5 mL sadrži 86,65 mg irinotekana, što odgovara 100 mg irinotekan-hidrohlorid, trihidrata.

Campto 300 mg/15mL koncentrat za rastvor za infuziju
Jedna bočica sa 15 mL sadrži 259,95 mg irinotekana, što odgovara 300 mg irinotekan-hidrohlorid, trihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Sorbitol.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.
Bistar, svetlo žut rastvor bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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).

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.

4.2. 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/m², primenjena u vidu intravenske infuzije koja traje 30-90 min, 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 leka Campto u kombinaciji sa 5-fluorouracilom (5FU) i folinskom kiselinom (engl. *folinic acid* – FA) ispitani su prema sledećem protokolu (videti odeljak 5.1):

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

Preporučena doza leka Campto je 180 mg/m², 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 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 pacijenta starosti 65 godina i starijih, preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 800 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 ≤ 2 . Kod takvih pacijenata sa hiperbilirubinemijom i protrombinskim vremenom većim od 50%, klirens irinotekana je smanjen (videti odeljak 5.2), 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^2 .
- 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^2 .
- Pacijenti čiji nivo bilirubina prelazi više od 3 puta gornju granicu normalnih vrednosti ne bi trebalo lečiti lekom Campto (videti odeljke 4.3 i 4.4).

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 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 toga što su kod starijih u većoj meri smanjene biološke funkcije. Ova grupa pacijenata zahteva intenzivniji nadzor (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

Potreban je oprez pri rukovanju i primeni leka.

Za uputstvo o razblaživanju 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 bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Dojenje (videti odeljak 4.6).
- Bilirubin povećan više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti (videti odeljak 4.4).
- Teško oštećenje koštane srži.
- Performans status (prema skali Svetske zdravstvene organizacije) > 2.
- Istovremena primena sa preparatima koji sadrže kantarion (videti odeljak 4.5).
- Primena živih atenuisanih vakcina (videti odeljak 4.5).

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

4.4. 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) 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 ≥ 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/mm³).

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 4.2).

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/mm³) 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 4.2).

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). Za pacijente sa nivoima bilirubina koji su > 3 puta povećani u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti, videti odeljak 4.3.

Mučnina i povraćanje

Preporučuje se profilaktička primena antiemetika pre svakog ciklusa primene leka Campto. Mučnina i povraćanje su često prijavljivani. Pacijente 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 truhu, mioza i salivacija), potrebno je primeniti atropin-sulfat (0,25 mg, supkutano) osim ako nije kontraindikovan (videti odeljak 4.8).

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 4.2).

Hronična inflamatorna bolest creva i/ili opstrukcija creva

Pacijenti ne smeju primati lek Campto sve dok traje opstrukcija creva (videti odeljak 4.3).

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 4.2).

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).

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 4.5).

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena lekova koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)

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/m² 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 4.4)

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 4.4).

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.

Cetuximab: Nema dokaza da se bezbednosni profil irinotekana menja pod uticajem cetuximaba i obrnuto.

4.6. 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 ¹⁴C- 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 4.3).

Plodnost

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

4.7. 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.

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 ($\geq 1/10$) 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 4.4).

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 mg/m² 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 mg/m² 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/mm³) kod 22,6% pacijenata. Od ciklusa koji su se mogli proceniti, 18% je imalo broj neutrofila manji od 1000 ćelija/mm³, uključujući i 7,6% sa brojem neutrofila koji je bio manji od 500 ćelija/mm³.

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/mm³) opisana je kod 7,4% pacijenata i u 1,8% ciklusa, sa 0,9% pacijenata čiji je broj trombocita bio ≤ 50000 ćelija/mm³ 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 ishemija 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 bouls 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/m².

Neželjene reakcije prijavljene prilikom primene leka Campto u kombinovanoj terapiji (režim 180 mg/m² na svake 2 nedelje)		
MedDRA klasa sistema organa	Kategorija učestolosti	Neželjena reakcija
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/mm³) kod 9,8% pacijenata. Od ciklusa koji su se mogli proceniti, broj neutrofila kod 67,3% bio je manji od 1000 ćelija/mm³, među kojima je i 2,7% sa brojem neutrofila koji je manji od 500 ćelija/mm³. 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/mm³) opisana je kod 32,6% pacijenata i u 21,8% ciklusa. Nije bilo slučajeva teške trombocitopenije (<50000 ćelija/mm³).

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 dojkama, povećanje GGTP, ekstravazacija, sindrom lize tumora, kardiovaskularni poremećaji (angina pektoris, 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 4.4).

POSTMARKETINŠKO PRAĆENJE

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

MedDRA klasa sistema organa	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembranozni kolitis, od kojih je jedan slučaj bio bakteriološki dokumentovan (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsa • Gljivične infekcije* • Virusne infekcije†
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenija sa pojavom antitrombocitnih antitela
Poremećaji imunskog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcije preosetljivosti • Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	<ul style="list-style-type: none"> • Dehidratacija (usled dijareje i povraćanja) • Hipovolemija
Poremećaji nervnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Poremećaji govora, obično prolazni, a u pojedinim slučajevima mogu se pripisati holinergičkom sindromu koji se javlja tokom ili ubrzo nakon infuzije irinotekana • Parestezija • Nevoljne kontrakcije mišića
Kardiološki poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertenzija (tokom ili nakon infuzije) • Kardiocirkulatorni šok‡
Vaskularni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotenzija‡
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Intersticijska bolest pluća sa plućnim infiltratima javlja se povremeno tokom terapije irinotekanom; prijavljene su rane manifestacije kao što je dispneja (videti odeljak 4.4). • Dispneja (videti odeljak 4.4) • Štucanje
Gastrointestinalni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Opstrukcija creva • Ileus: prijavljeni su slučajevi ileusa bez prethodnog kolitisa • Megakolon • Gastrointestinalno krvarenje • Kolitis; U pojedinim slučajevima sa komplikacijama kao što su ulceracije, krvarenje, ileus ili infekcija • Tiflitis • Ishemijski kolitis • Ulcerativni kolitis • Simptomatsko ili asimptomatsko povećanje enzima pankreasa • Perforacija creva
Hepatobilijarni poremećaji	<ul style="list-style-type: none"> • Steatohepatitis • Hepatička steatoza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • Kožne reakcije
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrakcije i grčevi mišića
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<ul style="list-style-type: none"> • Oštećenje funkcije bubrega i akutna bubrežna insuficijencija generalno kod pacijenata sa infekcijama i/ili sa smanjenim volumnom cirkulišuće tečnosti usled teške gastrointestinalne toksičnosti‡ • Bubrežna insuficijencija‡

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcije na mestu primene infuzije
Ispitivanja	<ul style="list-style-type: none"> • Povećanje koncentracije amilaze u krvi • Povećanje koncentracije lipaze • Hipokalemija • Hiponatremija, uglavnom povezana sa dijarejom i povraćanjem • Povećanje koncentracije transaminaza u serumu (AST i ALT) odsustvo progresivnih metastaza u jetri, opisano je veoma retko

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

† npr. Herpes zoster, influenza, reaktivacija hepatitisa B, kolitis izazvan citomegalovirusom.

‡ 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.

Prijavlјivanje neželjenih reakcija

Prijavlјivanje 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

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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Citostatik, inhibitor topoizomeraze I

ATC šifra: L01XX19

Mehanizam dejstva

Eksperimentalni podaci:

Irinotekan je polusintetski derivat kamptotecina. To je antineoplastično sredstvo koje deluje kao specifični inhibitor DNK topoizomerase I. U većini tkiva, metaboliše ga karboksilesteraza do SN-38. Pokazano je da je SN-38 aktivniji od irinotekana u prečišćenoj topoizomerazi I i više citotoksičan od irinotekana za nekoliko tipova tumorskih ćelija kod miševa i ljudi. Inhibicija DNK topoizomerase 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 transporter 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 leka Campto, najvažnije farmakološko dejstvo irinotekana je inhibicija acetilholinesteraze.

Klinički podaci

U kombinovanoj terapiji kao prva linija terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma:

U kombinovanoj terapiji 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 (dvonedeljni režim), prvog dana ciklusa, posle primene leka Campto (180 mg/m², jednom u dve nedelje), pacijenti su dobijali folinsku kiselinu (200 mg/m², i.v. infuzija, tokom 2 h), a zatim 5-fluorouracil (400 mg/m², i.v. bolus, a zatim 600 mg/m² 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 leka Campto (80 mg/m²), pacijenti su dobijali folinsku kiselinu (500 mg/m², i.v. infuzija, tokom 2 h), a zatim 5-fluorouracil (2300 mg/m² u i.v. infuziji u trajanju od 24 h), tokom 6 nedelja.

U studiji sa kombinovanom terapijom, sa dva opisana dozna režima, efikasnost leka Campto ispitana je na 198 lečenih pacijenata:

	Kombinovani režim (n = 198)		Nedeljni režim (n = 50)		Dvonedeljni režim (n = 148)	
	CAMPTO + 5FU/FA	5FU/FA	CAMPTO + 5FU/FA	5FU/FA	CAMPTO + 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 Campto u kombinaciji sa 5FU/FA i 25,6% kod pacijenata koji su dobijali samo 5FU/FA. Učestalost teških neutropenija (broj neutrofila <500 ćelija/mm³) bila je 5,8% kod pacijenata koji su dobijali Campto u kombinaciji sa 5FU/FA i 2,4% kod pacijenata koji su dobijali samo 5FU/FA.

Osim toga, srednje vreme do konačnog pogoršanja performans statusa bilo je značajno duže u grupi koja je primala kombinaciju lekova sa lekom Campto 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 Campto. Procena stanja prema *Global Health Status/Quality of Life* bila je nešto bolja u grupi koja je dobijala kombinovanu terapiju sa lekom Campto, mada statistička značajnost nije postignuta. Ovo pokazuje da se efikasnost kombinacije sa lekom Campto postiže bez uticaja na kvalitet života.

U kombinovanoj terapiji sa bevacizumabom

U randomizovanoj, dvostruko-slepoj, aktivno-kontrolisanoj kliničkoj studiji III faze ispitivana je primena bevacizumaba u kombinaciji sa Campto/5FU/FA kao prva linija terapije metastatskog karcinoma kolona ili rektuma (studija AVF2107g). Dodavanje bevacizumaba kombinaciji Campto/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, performans statusu, lokalizaciji primarnog tumora, broju zahvaćenih organa i trajanju

metastatskog stadijuma bolesti. Potrebno je takođe videti sažetak karakteristika leka za bevacizumab. Rezultati efikasnosti iz studije AVF2107g ukratko su prikazani u sledećoj tabeli.

	AVF2107g	
	Grupa 1 CAMPTO/5FU/FA + placebo	Grupa 2 CAMPTO/5FU/FA + Avastin ^a
Broj pacijenata	411	402
Ukupno preživljavanje		
Medijana (meseci)	15,6	20,3
95% interval pouzdanosti	14,29-16,99	18,46-24,18
Odnos rizika ^b		0,660
p-vrednost		0,00004
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Medijana (meseci)	6,2	10,6
Odnos rizika (HR)		0,54
p-vrednost		< 0,0001
Ukupna stopa terapijskog odgovora		
Stopa (%)	34,8	44,8
95% interval pouzdanosti	30,2-39,6	39,9-49,8
p-vrednost		0,0036
Trajanje terapijskog odgovora		
Medijana (meseci)	7,1	10,4
25-75 percentil (meseci)	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 uporediva je kombinacija cetuksimaba i irinotekana plus infuzija 5-fluorouracila/folinske kiseline (5FU/FA) (599 pacijenata) sa primenom samo hemoterapije (599 pacijenata). Odnos 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:

Varijable/ statistika	Ukupna populacija		<i>KRAS wild</i> populacija	
	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 rizika (HR) (95 % CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-vrednost	0,0479		0,0167	

CI – interval pouzdanosti, 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 oksaliplatina (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 dvočasovna 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 druga linija terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma

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 leka Campto procenjivana je kod 765 pacijenata sa dokumentovaniom progresijom bolesti pri terapiji 5-fluorouracilom u momentu ulaska u studiju.

	Faza III					
	Campto vs. potporno lečenje			Campto vs. 5FU		
	Campto n=183	Potporno lečenje n=90	p-vrednost	Campto n=127	5FU n=129	p- vrednost
Preživljavanje bez progresije bolesti posle 6 meseci (%)	NA	NA		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
Medijana preživljavanja (meseci)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA – nije primenljivo; * - 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. Srednje vreme do progresije bolesti bilo 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 zapažen 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. Srednje vreme do pojave prve tečne stolice bilo je 11 dana.

U kombinovanoj terapiji sa cetuksimabom nakon neuspeha citotoksične terapije koja uključuje irinotekan

Efikasnost kombinacije cetuksimaba i irinotekana ispitana je u dve kliničke studije. Ukupno 356 pacijenta sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji ekspirira receptore za EGFR i kod kojih je prethodna primena citotoksičnog protokola sa irinotekanom bila neuspešna su primili kombinovanu terapiju. Kod ovih pacijenata *Karnofsky* performans status nije bio manji od 60, a kod većine je bio ≥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 lekova 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
Cetuksimab + irinotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuksimab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

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 preživljavanje (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 oblika irinotekana do neaktivnog SN-38 glukuronida (SN-38G). Gen za UGT1A1 je izuzetno polimorfan, što rezultuje varijabilnim metaboličkim kapacitetom među individuumama. 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-ov* sindrom) su povezani sa smanjenom aktivnošću ovih 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-ov* sindrom) imaju povećani rizik od hematološke toksičnosti (gradusa 3 i 4) nakon primene irinotekana u srednjim ili visokim dozama ($>150 \text{ mg/m}^2$). 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 (preporučena doza od 350 mg/m^2), prosečna vrednost maksimalne koncentracije irinotekana u plazmi bila je 7,7 mikrograma/mL, a za SN-38 ista vrednost bila je 56 nanograma/mL. Takođe, srednja vrednost površine ispod krive (PIK) za irinotekan bila je 34 mikrogram·h/mL, a za SN-38 451 nanogram·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/m^2 u obliku 30-minutne infuzije na svake tri nedelje, volumen distribucije u stanju ravnoteže (V_{ss}) iznosio je 157 L/m^2 .

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

Biotransformacija

Studije balansa mase i metaboličke studije sa ^{14}C -obeležanim 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/m^2 30-minutnom intravenskom infuzijom svake tri nedelje. Srednja vrednost klirensa iz plazme bila je 15 L/h/m^2 . Srednje poluvreme eliminacije 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 ima bifaznu eliminaciju, sa prosečnim 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 karcinomom kolona, lečenih različitim dozama i doznim režimima, u studijama II faze. Farmakokinetički parametri izračunavani su prema troprostornom 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 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 zapaženi tokom primene leka Campto (npr. leukoneutropenija i dijareja) povezan je sa izloženošću leku (PIK) i njegovom metabolitu SN-38. Tako je 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. Preklinički 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.

Toksikološke studije sa jednom ili više doza leka Campto 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 placente, a kod tek rođenih mladunaca smanjenje fetalnog preživljavanja i učestalija pojava poremećaja ponašanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- sorbitol (E420),

- mlečna kiselina,
- natrijum-hidroksid (za podešavanje pH),
- hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH),
- voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorene bočice:

Campto 40 mg/2 mL koncentrat za rastvor za infuziju: Dve (2) godine.

Campto 100 mg/5 mL i 300 mg/15 mL koncentrat za rastvor za infuziju: Tri (3) godine.

Rok upotrebe nakon otvaranja/razblaženja:

Lek Campto je fizički i hemijski kompatibilan sa infuzionim rastvorima 0,9% natrijum-hloridom i 5% glukozom. Fizičko-hemijska stabilnost rastvora nakon razblaženja dokazana je tokom 28 dana kada se čuva u kontejneru od polietilena niske gustine (LDPE) ili PVC kontejneru na temperaturi od 5 °C ili 30 °C, zaštićeno od svetlosti. Kada je izložen svetlosti, fizičko-hemijska stabilnost rastvora je dokazana tokom 3 dana.

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.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon razblaženja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Campto 1x (40mg/2mL):

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

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

Campto 1x (100mg/5mL):

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

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

Campto 1x (300mg/15mL):

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

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

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

Obavezna je pažljiva priprema i rukovanje lekom Campto, kao sa drugim antineoplastičnim lekovima. Potrebno je pri tome koristiti zaštitne naočare, masku i rukavice.

U slučaju da Campto koncentrat ili rastvor za infuziju dođe u kontakt sa kožom, zahvaćenu površinu treba smesta temeljno oprati sapunom i vodom. U slučaju da Campto koncentrat ili rastvor za infuziju dođe u kontakt sa sluznicom, zahvaćenu površinu treba smesta temeljno isprati vodom.

Priprema za davanje intravenske infuzije:

Kao i kod drugih lekova za injekcionu primenu, CAMPTO RASTVOR TREBA PRIPREMITI POD ASEPTIČNIM USLOVIMA (videti odeljak 6.3).

Ukoliko se primeti bilo kakav precipitat (talog) u bočici posle razblaživanja, proizvod treba ukloniti u skladu sa standardnim postupcima za citotoksična sredstva. Potrebnu količinu Campto rastvora treba uzeti iz bočice pod aseptičnim uslovima, koristeći graduisani špric, a zatim je ubrizgati u infuzionu kesu ili bocu od 250 mL koja sadrži 0,9% rastvor natrijum-hlorida ili 5% rastvor glukoze. Infuzionu tečnost treba zatim dobro promućkati okrećući kesu ili bocu u rukama.

Uklanjanje:

Svi predmeti korišćeni za rastvaranje i ubrizgavanje moraju se ukloniti u skladu sa bolničkim standardnim postupcima (važećim uputstvima) za rukovanje citotoksičnim sredstvima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.

Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

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

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

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

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

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

Datum prve dozvole:

Campto, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 40 mg/2 mL: 11.08.1998.

Campto, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 100 mg/5 mL: 11.08.1998.

Campto, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 300 mg/15 mL: 11.02.2010.

Datum poslednje obnove dozvole:

Campto, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 40 mg/2 mL: 06.06.2019.

Campto, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 100 mg/5 mL: 06.06.2019.

Campto, koncentrat za rastvor za infuziju, 1 x 300 mg/15 mL: 06.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.