

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Irinotekan Kabi 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 20 mg/ml irinotekanklorid trihidrata (što odgovara 17,33 mg/ml irinotekana).

Jedna bočica od 2 ml sadrži 40 mg irinotekanklorid trihidrata (40 mg/2 ml).

Jedna bočica od 5 ml sadrži 100 mg irinotekanklorid trihidrata (100 mg/5 ml).

Jedna bočica od 15 ml sadrži 300 mg irinotekanklorid trihidrata (300 mg/15 ml).

Jedna bočica od 25 ml sadrži 500 mg irinotekanklorid trihidrata (500 mg/25 ml).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

45,0 mg sorbitola (E420) po 1 ml

Irinotekan Kabi 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 90 mg sorbitola (E420) u svaka 2 ml otopine, što odgovara 90 mg/2 ml.

Irinotekan Kabi 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 225 mg sorbitola (E420) u svakih 5 ml otopine, što odgovara 225 mg/5 ml.

Irinotekan Kabi 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 675 mg sorbitola (E420) u svakih 15 ml otopine, što odgovara 675 mg/15 ml.

Irinotekan Kabi 20 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 1125 mg sorbitola (E420) u svakih 25 ml otopine, što odgovara 1125 mg/25 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Blago žuta otopina, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Irinotekan Kabi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom:

- u kombinaciji s 5-fluorouracilom i folatnom kiselinom za bolesnike s uznapredovalom bolešću koji nisu prethodno primali kemoterapiju,
- kao monoterapija u bolesnika u kojih nije postignut odgovor na standardnu terapiju koja uključuje 5-fluorouracil.

Irinotekan Kabi je u kombinaciji s cetuksimabom namijenjen liječenju bolesnika oboljelih od metastatskog kolorektalnog karcinoma u kojih je prisutan RAS divljeg tipa s ekspresijom receptora za epidermalni faktor rasta (EGFR), a koji prethodno nisu bili liječeni od metastatske bolesti ili nakon neuspjele citotoksične terapije koja je uključivala irinotekan (vidjeti dio 5.1.).

Irinotekan Kabi u kombinaciji s 5-fluorouracilom, folatnom kiselinom i bevacizumabom, predstavlja prvu liniju

liječenja bolesnika s metastatskim karcinomom debelog crijeva ili rektuma.

Irinotekan Kabi u kombinaciji s kapecitabinom s ili bez bevacizumaba, predstavlja prvu liniju liječenja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom.

4.2. Doziranje i način primjene

Irinotekan Kabi je indiciran samo za primjenu u odraslih.

Preporučeno doziranje

Monoterapija (za ranije liječene bolesnike)

Preporučena doza lijeka Irinotekan Kabi je 350 mg/m² primijenjenog intravenskog infuzijom u trajanju od 30 do 90 minuta svaka tri tjedna (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6).

Kombinirana terapija (za bolesnike koji nisu ranije liječeni)

Sigurnost primjene i djelotvornost irinotekana u kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) i folatnom kiselinom (FK) je određena prema sljedećoj shemi (vidjeti dio 5.1.)

- irinotekan + 5-FU/FK svaka dva tjedna

Preporučena doza lijeka Irinotekan Kabi je 180 mg/m² i primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 30 do 90 minuta, nakon čega slijedi infuzija folatne kiseline i 5-fluorouracila jedanput u svaka dva tjedna.

Kod istodobne primjene cetuksimaba, potrebno je pridržavati se preporuka o njegovom doziranju i načinu primjene koje su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za cetuksimab.

Uobičajeno je primjenjivati istu dozu irinotekana kao u posljednjim ciklusima prethodnog liječenja s irinotekanom. Irinotekan se ne smije primijeniti u razdoblju kraćem od 1 sata nakon završetka infuzije cetuksimaba.

Podatke o doziranju i načinu primjene bevacizumaba potražite u Sažetku opisa svojstava lijeka za bevacizumab.

Za doziranje i način primjene kod istodobnog liječenja s kapecitabinom, vidjeti dio 5.1. i odgovarajuće dijelove Sažetka opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Prilagodba doziranja

Irinotekan Kabi se može primijeniti tek nakon odgovarajućeg oporavka od svih nuspojava do NCI-CTC stupnja 0 ili 1 (prema *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) te potpunog prestanka proljeva povezanog s liječenjem.

Na početku sljedeće infuzijske terapije, doze lijekova Irinotekan Kabi i 5-FU treba, ako je moguće, smanjiti prema najtežem stupnju nuspojava zabilježenih u prethodnoj infuziji. Liječenje valja odgoditi 1 do 2 tjedna kako bi se omogućio oporavak od nuspojava povezanih s liječenjem.

Kad je to moguće, potrebno je smanjiti dozu lijeka Irinotekan Kabi i/ili 5-FU 15% do 20% pri pojavi sljedećih nuspojava:

- hematološka toksičnost (neutropenija stupnja 4, febrilna neutropenija (neutropenija stupnja 3-4 i vrućica stupnja 2-4), trombocitopenija i leukopenija (stupnja 4));
- ne-hematološka toksičnost (stupnja 3-4).

Kod prilagođavanja doze cetuksimaba koji se primjenjuje u kombinaciji s irinotekanom, potrebno je pridržavati

se preporuka navedenih u Sažetku opisa svojstava lijeka za cetuximab.

Kod prilagođavanja doze bevacizumaba koji se primjenjuje u kombinaciji s irinotekanom/5-FU/FK, potrebno je pridržavati se preporuka navedenih u Sažetku opisa svojstava lijeka za bevacizumab.

Kod primjene kombinacije s kapecitabinom u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 800 mg/m² dva puta na dan u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka za kapecitabin. Preporuke za prilagođavanje doze kod kombinirane terapije također potražite u Sažetku opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Trajanje liječenja

Liječenje irinotekanom treba nastaviti sve dok se objektivno ne pokaže napredovanje bolesti ili neprihvatljiva toksičnost.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Monoterapija

Početnu dozu lijeka Irinotekan Kabi treba odrediti prema razinama bilirubina u krvi (do 3 puta većim od gornje granice normalnih vrijednosti (engl. *Upper Limit of Normal*, ULN)) u bolesnika s općim statusom ≤ 2 . U bolesnika s hiperbilirubinemijom i protrombinskim vremenom većim od 50%, klirens irinotekana je snižen (vidi dio 5.2.) zbog čega je povećana opasnost od hematotoksičnosti. U tih bolesnika potrebno je jednom tjedno kontrolirati kompletnu krvnu sliku.

- Bolesnicima s vrijednostima bilirubina do 1,5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (ULN), preporučena doza lijeka Irinotekan Kabi je 350 mg/m².
- Bolesnicima s vrijednostima bilirubina od 1,5 do 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (ULN), preporučena doza lijeka Irinotekan Kabi je 200 mg/m².
- Bolesnici s vrijednostima bilirubina većim od 3 puta iznad ULN-a ne smiju primati Irinotekan Kabi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nema raspoloživih podataka o primjeni irinotekana u kombiniranoj terapiji u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Irinotekan Kabi se ne preporučuje bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega jer nisu provedena ispitivanja u toj populaciji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe

Nisu provedena specifična farmakokinetička ispitivanja u starijih osoba. Međutim, potrebno je pažljivo odabrati dozu za tu populaciju obzirom na učestalije slabljenje bioloških funkcija. Tu populaciju treba intenzivnije nadzirati (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost irinotekana u djece nisu još ustanovljene. Podaci nisu dostupni.

Način primjene

Nakon razrjeđivanja Irinotekan Kabi otopinu za infuziju treba primijeniti u perifernu ili centralnu venu.

Potreban je oprez pri rukovanju ili primjeni lijeka.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Kronična upalna bolest crijeva i/ili opstrukcija crijeva (vidjeti dio 4.4)
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Dojenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Vrijednosti bilirubina >3 puta iznad ULN-a (vidjeti dio 4.4)
- Teško oštećenje koštane srži
- Opće stanje bolesnika >2 prema WHO smjernicama
- Istodobna primjena pripravaka na bazi biljke *Hypericum perforatum* (gospina trava) (vidjeti dio 4.5.)
- Živa atenuirana cjepiva (vidjeti dio 4.5)

Dodatne kontraindikacije koje se odnose na cetuksimab, bevacizumab ili kapecitabin, mogu se pronaći u Sažecima opisa svojstava za te lijekove.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Irinotekan Kabi se smije primjenjivati samo na odjelima specijaliziranim za primjenu citotoksične kemoterapije i to samo pod nadzorom liječnika kvalificiranog za davanje antitumorske terapije.

Zbog naravi i učestalosti nuspojava, Irinotekan Kabi se u sljedećim slučajevima propisuje samo nakon pomne procjene očekivane koristi u odnosu na mogući terapijski rizik:

- bolesnicima s postojećim faktorima rizika, posebice onima s općim statusom =2 (prema WHO),
- u rijetkim slučajevima kad se procijeni da bolesnik neće slijediti preporuke koje se odnose na terapiju nuspojava (potreba za trenutnom i produženom terapijom proljeva kombiniranom s uzimanjem velike količine tekućine kod pojave kasnog proljeva). U tih se bolesnika preporučuje strogi bolnički nadzor.

Kada se Irinotekan Kabi primjenjuje kao monoterapija, uobičajeni interval doziranja je svaka tri tjedna. Međutim, u bolesnika koje je potrebno češće nadzirati ili u bolesnika s posebice visokim rizikom od teške neutropenije, može se razmotriti mogućnost doziranja lijeka Irinotekan Kabi jednom tjedno (vidjeti dio 5.1.).

Kasna pojava proljeva

Bolesnike treba upozoriti na rizik od kasne pojave proljeva i to više od 24 sata nakon primjene lijeka Irinotekan Kabi i u bilo koje vrijeme prije sljedećeg ciklusa liječenja. U monoterapiji, medijan vremena do pojave prve tekuće stolice bilo je peti dan nakon infuzije irinotekana. Bolesnici moraju **odmah obavijestiti svog liječnika o pojavi proljeva** i odmah započeti odgovarajuće liječenje.

Povećani rizik od pojave proljeva postoji u onih bolesnika koji su prethodno primali radioterapiju abdomena ili zdjelice, bolesnika s postojećom hiperleukocitozom, općim stanjem ≥ 2 prema WHO te u žena. Ako se odgovarajuće ne liječi, proljev može biti opasan po život, posebno ako bolesnik istodobno ima i neutropeniju.

Čim se pojavi prva tekuća stolica, bolesnik mora početi uzimati veliku količinu tekućine koja sadrži elektrolite i odmah mora započeti s odgovarajućim liječenjem proljeva. Liječenje proljeva propisuje odjel na kojem je bolesnik primio Irinotekan Kabi. Nakon otpusta iz bolnice, bolesnici moraju imati uz sebe propisane lijekove kako bi bili u mogućnosti započeti s liječenjem čim se pojavi proljev. Nadalje, o pojavi proljeva moraju obavijestiti svog liječnika ili odjel u bolnici gdje primaju Irinotekan Kabi.

Trenutno važeće preporuke za liječenje proljeva uključuju visoke doze loperamida (u početnoj dozi od 4 mg, zatim po 2 mg svaka 2 sata). To se liječenje mora nastaviti još 12 sati nakon zadnje tekuće stolice i ne smije se mijenjati. Loperamid se ni u kojem slučaju ne smije primjenjivati u tim dozama duže od 48 sati uzastopno, zbog opasnosti od pojave paralitičkog ileusa, ali niti kraće od 12 sati.

Kad je proljev povezan s teškom neutropenijom (broj neutrofila <500 stanica/mm³), liječenju proljeva profilaktički treba dodati i antibiotik širokog spektra.

Uz liječenje antibioticima, u sljedećim slučajevima se preporučuje hospitalizacija:

- proljev povezan s vrućicom;
- teški proljev (za koji je potrebna intravenska rehidracija);
- proljev koji traje duže od 48 sati nakon početka liječenja visokom dozom loperamida.

Loperamid se ne smije primjenjivati profilaktički, čak niti bolesnicima koji su u ranijem terapijskom ciklusu imali kasni proljev.

Bolesnicima u kojih se javio teški proljev, preporučuje se smanjenje doze u sljedećim ciklusima (vidjeti dio 4.2).

Hematologija

U kliničkim ispitivanjima učestalost neutropenije 3. i 4. stupnja prema NCI CTC ljestvici bila je značajno viša u bolesnika koji su ranije primili radioterapiju zdjelice ili abdomena u odnosu na bolesnike koji nisu primili takvu radioterapiju. Bolesnici čije su početne vrijednosti bilirubina u serumu 1,0 mg/dl ili više, imali su veću vjerojatnost za pojavu neutropenije 3. ili 4. stupnja u prvom ciklusu liječenja u odnosu na bolesnike s vrijednostima bilirubina nižima od 1,0 mg/dl.

Tijekom liječenja lijekom Irinotekan Kabi preporučuje se tjedna kontrola kompletne krvne slike. Bolesnici moraju biti svjesni opasnosti od pojave neutropenije i značaja vrućice. Febrilna neutropenija (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ i broj neutrofila $\leq 1\,000$ stanica/ mm^3) mora se hitno liječiti u bolničkim uvjetima intravenskom primjenom antibiotika širokog spektra.

Bolesnicima koji su imali teške hematološke poremećaje, preporučuje se smanjenje doze prilikom sljedeće primjene (vidi dio 4.2).

U bolesnika s teškim proljevom povećana je opasnost od pojave infekcija i hematološke toksičnosti. U bolesnika s teškim proljevom potrebno je odrediti kompletnu krvnu sliku.

Oštećenje funkcije jetre

Pretrage funkcije jetre treba obaviti na početku liječenja te prije svakog ciklusa liječenja.

U bolesnika s vrijednostima bilirubina 1,5 do 3 puta većima od gornje granice normalnih vrijednosti (ULN) potrebna je tjedna kontrola kompletne krvne slike zbog smanjenja klirensa irinotekana (vidjeti dio 5.2) i posljedično povećanog rizika od hematotoksičnosti. Irinotekan se ne smije davati bolesnicima s bilirubinom >3 puta većim od ULN-a (vidjeti dio 4.3).

Mučnina i povraćanje

Profilaktično liječenje antiemetičima preporučuje se prije svakog ciklusa liječenja. Često su zabilježene pojave mučnine i povraćanja. Bolesnike koji povraćaju i imaju kasnu pojavu proljeva, zbog liječenja valja što je moguće ranije hospitalizirati.

Akutni kolinergični sindrom

Ako se pojavi akutni kolinergični sindrom (koji se definira kao rani proljev uz druge različite znakove i simptome kao što su znojenje, abdominalni grčevi, mioza i salivacija), treba dati atropin-sulfat (0,25 mg supkutano), osim ako to nije klinički kontraindicirano (vidjeti dio 4.8).

Ovi simptomi mogu se javiti tijekom ili nedugo nakon infuzije irinotekana i smatraju se povezanim s antikolinesteraznim djelovanjem ishodišnog spoja irinotekana te se očekuju češće kod viših doza irinotekana.

Potreban je oprez u bolesnika s astmom. U bolesnika koji su imali akutni i teški kolinergični sindrom, pri sljedećoj dozi lijeka Irinotekan Kabi preporučuje se profilaktična primjena atropin-sulfata.

Bolesti dišnog sustava

Intersticijska bolest pluća, koja se manifestira u obliku plućnih infiltrata, manje često se pojavljuje tijekom

liječenja irinotekanom. Intersticijska bolest pluća može biti smrtonosna. Faktori rizika koji mogu biti povezani s nastankom intersticijske bolesti pluća uključuju primjenu pneumotoksičnih lijekova, radioterapiju te faktore stimulacije kolonija. Bolesnike s faktorima rizika treba pažljivo nadzirati prije i tijekom liječenja irinotekanom zbog moguće pojave simptoma dišnog sustava.

Ekstravazacija

Iako irinotekan nije poznat kao vezikant, treba paziti da se izbjegne ekstravazacija, a mjesto infuzije promatrati zbog znakova upale. Ako dođe do ekstravazacije, preporučuje se isprati mjesto primjene infuzije i staviti led na njega.

Starije osobe

Zbog učestalijeg slabljenja bioloških funkcija, posebno funkcije jetre, u starijih osoba potreban je oprez pri odabiru doze irinotekana (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici s kroničnom upalnom bolesti crijeva i/ili opstrukcijom crijeva

Bolesnicima se ne smiju primjenjivati Irinotekan Kabi sve do prestanka opstrukcije crijeva (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Zabilježen je porast kreatinina u serumu ili dušika iz ureje u krvi. Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja funkcije bubrega. Ovi se događaji uglavnom pripisuju komplikacijama infekcije ili dehidraciji povezanoj s mučninom, povraćanjem ili proljevom. Rijetko su zabilježeni slučajevi poremećaja funkcije bubrega zbog sindroma lize tumora.

Radioterapija

U bolesnika koji su ranije primali radioterapiju abdomena ili zdjelice veći je rizik od mijelosupresije nakon primjene irinotekana. Liječnici trebaju biti oprezni kod liječenja bolesnika koji su ranije primili značajnu količinu radioterapije (npr. >25% koštane srži je ozračeno i radioterapija je primljena unutar 6 tjedana prije početka liječenja irinotekanom). Kod ove populacije može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2.).

Srčani poremećaji

Ishemijski događaji miokarda primijećeni su nakon liječenja irinotekanom uglavnom u bolesnika s postojećim bolestima srca, drugim poznatim rizičnim faktorima za razvoj bolesti srca ili u onih koji su ranije primali citotoksičnu kemoterapiju (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike s poznatim rizičnim faktorima treba pažljivo nadzirati, te poduzeti sve mjere kako bi se smanjili svi rizični faktori na koje se može utjecati (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Krvožilni poremećaji

Irinotekan se rijetko povezuje s tromboembolijskim događajima (plućna embolija, venska tromboza i arterijska tromboembolija) u bolesnika u kojih postoji više faktora rizika uz već postojeću neoplazmu.

Bolesnici sa smanjenom aktivnošću enzima UGT1A1

Bolesnici koji su UGT1A1 slabi metabolizatori, kao što su bolesnici s Gilbertovim sindromom (npr. homozigoti za varijante UGT1A1*28 ili *6), pod povećanim su rizikom od teške neutropenije i proljeva nakon liječenja irinotekanom. Rizik se povećava s visinom doze irinotekana.

Iako nije utvrđeno precizno smanjenje početne doze, treba razmotriti smanjenu početnu dozu irinotekana u bolesnika koji su UGT1A1 slabi metabolizatori, osobito u bolesnika koji primaju doze veće od 180 mg/m² ili slabih bolesnika. Kod ove populacije bolesnika potrebno je uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice za preporučene doze. Naknadne doze mogu se povećati ovisno o tome kako pojedinačni bolesnik podnosi liječenje.

Moguće je provesti genotipizaciju gena UGT1A1 kako bi se utvrdili pacijenti s povećanim rizikom od teške neutropenije i proljeva, međutim klinička primjena genotipizacije prije početka liječenja je nepouzdana budući da polimorfizam gena UGT1A1 ne objašnjava svu toksičnost uočenu kod terapije irinotekanom (vidjeti dio 5.2).

Ostalo

Rijetko su zabilježeni slučajevi bubrežne insuficijencije, hipotenzije ili cirkulatornog kolapsa u bolesnika koji su imali epizode dehidracije povezane s proljevom i/ili povraćanjem ili sepsu.

Kontracepcija u žena reproduktivne dobi i muškaraca:

Zbog potencijala genotoksičnosti, potrebno je upozoriti bolesnice reproduktivne dobi da koriste visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze irinotekana.

Zbog potencijala genotoksičnosti potrebno je upozoriti bolesnike koji imaju partnerice reproduktivne dobi da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja u trajanju i do 1 tijekom 3 mjeseca nakon zadnje doze irinotekana (vidjeti dio 4.6).

Dojenje:

Zbog potencijala nuspojava u dojenčadi potrebno je prekinuti dojenje tijekom terapije irinotekanom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Istodobna primjena irinotekana sa snažnim inhibitorom (npr. ketokonazolom) ili induktorom (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, apalutamidom) citokroma CYP3A4 može promijeniti metabolizam irinotekana i mora se izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 45 mg sorbitola u jednom ml koncentrata (vidjeti dio 2.). Sorbitol je izvor fruktoze. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

Dojenčad i mala djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi koji sadrže sorbitol/fruktozu i koji se daju intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji osim ako postoji velika klinička potreba te nema dostupnih zamjenskih lijekova.

Prije primjene ovog lijeka potrebno je od svakog bolesnika uzeti detaljnu anamnezu s obzirom na simptome nasljednog nepodnošenja fruktoze.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 1 ml otopine tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirana istodobna primjena (vidjeti dio 4.3)

Gospina trava: Sniženje koncentracije aktivnog metabolita irinotekana, SN-38, u plazmi. U malom farmakokinetičkom ispitivanju (n=5) u kojem se irinotekan u dozi od 350 mg/m² primjenjivao istodobno s 900 mg gospine trave (*Hypericum perforatum*), zabilježeno je sniženje koncentracije aktivnog metabolita irinotekana SN-38 u plazmi za 42%. Zbog toga se gospina trava ne smije primjenjivati s irinotekanom.

Živa atenuirana cjepiva (npr. cjepivo protiv žute groznice): Rizik od generalizirane reakcije na cjepiva, koja može biti smrtonosna. Istodobna primjena je kontraindicirana za vrijeme liječenja irinotekanom i još 6 mjeseci nakon prestanka kemoterapije. Mogu se primjenjivati neživa ili inaktivirana cjepiva; međutim odgovor na takva cjepiva može biti smanjen.

Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4)

Istodobna primjena irinotekana sa snažnim inhibitorima ili induktorima citokroma P450 3A4 (CYP3A4) može izmijeniti metabolizam irinotekana te ju treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4):

Lijekovi koji snažno induciraju CYP3A4 i/ili UGT1A1 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ili apalutamid):

Ovi lijekovi predstavljaju rizik od smanjene izloženosti irinotekanu, SN-38 i SN-38 glukuronidu te smanjenih farmakodinamičkih učinaka. Nekoliko je ispitivanja pokazalo da istodobna primjena antikonvulziva koji induciraju CYP3A4 dovodi do smanjene izloženosti irinotekanu, SN-38 i SN-38 glukuronidu te smanjenih

farmakodinamičkih učinaka. Učinci takvih antikonvulziva očitovali su se kao smanjenje vrijednosti AUC-a za SN-38 i SN-38G od 50% ili više. Osim indukcije enzima CYP3A4, povećana glukuronidacija i pojačano izlučivanje putem žuči mogu utjecati na smanjenje izloženosti irinotekanu i njegovim metabolitima. Osim toga, fenitoin donosi rizik od egzacerbacije konvulzija zbog smanjene apsorpcije fenitoina iz probavnog sustava uzrokovane primjenom citotoksičnog lijeka.

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

Ispitivanje je pokazalo da istodobna primjena ketokonazola dovodi do smanjenja vrijednosti AUC-a za APC od 87% te do povećanja vrijednosti AUC-a za SN-38 od 109% u usporedbi s primjenom irinotekana bez ketokonazola.

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

Predstavljaju rizik od povećanja sistemske izloženosti SN-38, aktivnom metabolitu irinotekana. Liječnici to trebaju uzeti u obzir ako se ova kombinacija ne može izbjeći.

Drugi inhibitori CYP3A4 (npr. krizotinib, idelalisib):

Predstavljaju rizik od povećanja toksičnosti irinotekana zbog smanjenja metabolizma irinotekana uzrokovanog primjenom krizotiniba ili idelalisiba.

Oprez pri primjeni

Antagonisti vitamina K: Predstavljaju povećan rizik od krvarenja i trombotskih događaja kod tumorskih bolesti. Ako je indiciran antagonist vitamina K, potrebna je veća učestalost praćenja međunarodnog normaliziranog omjera.

Istodobna primjena za razmotriti

Imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus): Dovode do prekomjerne imunosupresije s rizikom od limfoproliferacije.

Neuromuskularni blokatori: Ne može se isključiti interakcija između irinotekana i neuromuskularnih blokatora.

Kako irinotekan ima antikolinesteraznu aktivnost, može produžiti neuromuskularni blokirajući učinak suksametonija, što može antagonizirati neuromuskularnu blokadu nedepolarizirajućih lijekova.

Druge kombinacije

5-fluorouracil/folatna kiselina: Istodobna primjena 5-fluorouracila/folatne kiseline u kombiniranoj terapiji ne mijenja farmakokinetiku irinotekana.

Bevacizumab: Rezultati ispitivanja interakcije lijekova nisu pokazali značajan učinak bevacizumaba na farmakokinetiku irinotekana i njegovog aktivnog metabolita SN-38. Međutim, to ne isključuje povećanje toksičnosti uzrokovane njihovim farmakološkim svojstvima.

Cetuximab: Nema dokaza da cetuximab utječe na sigurnosni profil irinotekana ili obrnuto.

Antineoplastici (uključujući flucitozin kao prolijek za 5-fluorouracil)

Nuspojave irinotekana, poput mijelosupresije, mogu se pogoršati primjenom drugih antineoplastika koji imaju sličan profil nuspojava.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija

Zbog potencijala genotoksičnosti, potrebno je upozoriti bolesnice reproduktivne dobi da koriste

visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 6 mjeseci nakon zadnje doze irinotekana (vidjeti dio 4.4).

Zbog potencijala genotoksičnosti potrebno je upozoriti bolesnike koji imaju partnerice reproduktivne dobi da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i tijekom 3 mjeseca nakon zadnje doze irinotekana (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Ograničeni su podaci o primjeni irinotekana u trudnica. Irinotekan je pokazao embriotoksične i teratogene učinke u životinja (vidjeti dio 5.3.). Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i mehanizma djelovanja irinotekana, irinotekan se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je neophodno.

Žene reproduktivne dobi ne smiju početi uzimati irinotekan dok se ne isključi trudnoća.

Potrebno je izbjegavati trudnoću ako jedan od partnera prima irinotekan.

Dojenje

Dostupni podaci su ograničeni, ali upućuju na to da se irinotekan i njegov metabolit izlučuju u majčino mlijeko. Zbog mogućih nuspojava u dojenčadi, **dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja irinotekanom.** (vidjeti dio 4.3 i 4.4.).

Plodnost

Nema podataka o učinku irinotekana na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama zabilježeni su utjecaji irinotekana na plodnost potomstva (vidjeti dio 5.3.).

Prije početka uzimanja irinotekana razmotrite davanje savjeta bolesnicima da sačuvaju gamete.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Irinotekan ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i na rad sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na moguću omaglicu ili poremećaje vida koji se mogu pojaviti u roku od 24 sata nakon primjene lijeka Irinotekan Kabi. Bolesnike treba upozoriti da ne voze odnosno ne upravljaju strojevima ako se pojave ti simptomi.

4.8. Nuspojave

KLINIČKA ISPITIVANJA

Opsežni podaci o nuspojavama prikupljeni su iz ispitivanja metastatskog kolorektalnog karcinoma, a učestalosti su prikazane u nastavku. Očekuje se da su nuspojave koje se odnose na druge indikacije slične onima koje se odnose na kolorektalni karcinom.

Najčešće ($\geq 1/10$) nuspojave irinotekana koje ograničavaju dozu jesu zakašnjeli proljev (pojavljuje se nakon što je od primjene lijeka prošlo više od 24 sata) te poremećaji krvi uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju.

Neutropenija je toksični učinak koji ograničava dozu lijeka. Neutropenija je bila reverzibilna i nije kumulativna; medijan vremena do pojave najnižih vrijednosti neutrofila iznosio je 8 dana, bez obzira da li se radilo o monoterapiji ili kombiniranoj terapiji.

Vrlo često je zabilježen teški prolazni akutni kolinergički sindrom.

Glavni simptomi definirani su kao rani proljev kao i drugi razni simptomi poput abdominalne boli, znojenja, mioze i povećanog izlučivanja slina koji se javljaju tijekom ili unutar prva 24 sata nakon infuzije irinotekana. Ti simptomi nestaju nakon primjene atropina (vidjeti dio 4.4).

MONOTERAPIJA

Zabilježene su sljedeće nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s primjenom irinotekana u 765 bolesnika pri preporučenoj dozi od 350 mg/m² u monoterapiji. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema manjoj ozbiljnosti. Kategorije učestalosti nuspojava su sljedeće: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave koje su zabilježene tijekom monoterapije irinotekana (350 mg/m ² svaka 3 tjedna)		
MedDRA podjela prema organskim sustavima	Kategorija učestalosti	Preporučeni pojam
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Neutropenija
	Vrlo često	Anemija
	Često	Trombocitopenija
	Često	Neutropenija s vrućicom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Kolinergički sindrom
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev
	Vrlo često	Povraćanje
	Vrlo često	Mučnina
	Vrlo često	Bol u abdomenu
	Često	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija (reverzibilna)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Upala sluznica
	Vrlo često	Pireksija
	Vrlo često	Astenija
Pretrage	Često	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi
	Često	Povišene transaminaze (AST, ALT)
	Često	Povišen bilirubin u krvi
	Često	Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi

Opis pojedinih nuspojava (monoterapija)

Teški proljev zabilježen je u 20% bolesnika koji su slijedili preporuke za sprječavanje proljeva. Od ciklusa koji su se mogli ocijeniti, 14% bolesnika je imalo teški proljev. Prva tekuća stolica prosječno se pojavila peti dan nakon infuzije irinotekana.

U oko 10% bolesnika liječenih antiemeticima javila se **mučnina i povraćanje** u teškom obliku.

Konstipacija je zabilježena kod manje od 10% bolesnika.

Neutropenija je zapažena u 78,7% bolesnika, a teški oblik imalo je 22,6% bolesnika (broj neutrofila < 500 stanica/mm³). Od ocijenjenih ciklusa, 18% bolesnika imalo je broj neutrofila ispod 1000 stanica/mm³, uključujući 7,6% bolesnika s brojem neutrofila < 500 stanica/mm³. Potpuni oporavak obično je postignut nakon 22 dana.

Neutropenija s vrućicom zabilježena je u 6,2% bolesnika i u 1,7% ciklusa.

Infekcije su se pojavljivale u oko 10,3% bolesnika (2,5% ciklusa) i bile su povezane s teškom neutropenijom u oko 5,3% bolesnika (1,1% ciklusa), a u dva slučaja imale su smrtni ishod.

Anemija je bila zabilježena u oko 58,7% bolesnika (8% s hemoglobinom < 8 g/dl i 0,9% s hemoglobinom $< 6,5$ g/dl).

Trombocitopenija ($< 100\ 000$ stanica/mm³) je opažena je u 7,4% bolesnika i 1,8% ciklusa, od kojih u 0,9% pacijenata i 0,2% ciklusa s brojem trombocita $\leq 50\ 000$ stanica/mm³). Gotovo svi bolesnici pokazali su znakove oporavka do 22. dana.

Akutni kolinergički sindrom

Teški prolazni akutni kolinergički sindrom primijećen je kod 9% bolesnika koji su bili na monoterapiji.

Astenija je bila teška kod manje od 10% bolesnika na monoterapiji. Uzročna veza s irinotekanom nije jasno ustanovljena.

Pireksija bez znakova infekcije i bez istovremene teške neutropenije pojavila se u 12% bolesnika na monoterapiji.

Pretrage

Zabilježena su prolazna i blaga do umjerena povećanja serumskih transaminaza, alkalne fosfataze ili bilirubina u 9,2%, 8,1% odnosno 1,8% bolesnika koji nisu imali progresivne metastaze u jetri.

Prolazna i blaga do umjerena povećanja razine kreatinina u serumu zabilježena su u 7,3% bolesnika.

KOMBINIRANA TERAPIJA

Nuspojave opisane u ovom dijelu odnose se na irinotekan.

Nema dokaza o utjecaju cetuksimaba na sigurnosni profil irinotekana ili obratno. U slučajevima kada se irinotekan primjenjuje u kombinaciji s cetuksimabom, dodatne zabilježene nuspojave su one koje se očekuju za cetuksimab (poput dermatitisa sličnog aknama 88%). Za informacije o nuspojavama irinotekana u kombinaciji s cetuksimabom, vidjeti i Sažetak opisa svojstava lijeka za cetuksimab.

Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih kapecitabinom u kombinaciji s irinotekanom, povrhnj onih koje su zabilježene kod monoterapije kapecitabinom ili koje su zabilježene s većom učestalošću u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom uključuju:

vrlo često, nuspojave svih stupnjeva: tromboza/embolija;

često, nuspojave svih stupnjeva: preosjetljivost, ishemija miokarda/infarkt;

često, nuspojave stupnja 3 i 4: febrilna neutropenija.

Za potpune informacije o nuspojavama kapecitabina pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za kapecitabin.

Nuspojave stupnja 3 i stupnja 4 zabilježene u bolesnika liječenih kapecitabinom u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom, povrhnj onih nuspojava koje su zabilježene kod monoterapije kapecitabinom ili su zabilježene s većom učestalošću u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom uključuju:

često, nuspojave stupnja 3 i 4: neutropenija, tromboza/embolija, hipertenzija i ishemija miokarda/infarkt.

Za potpune informacije o nuspojavama kapecitabina i bevacizumaba pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za lijekove kapecitabin, odnosno bevacizumab.

Hipertenzija 3. stupnja bila je glavni značajan rizik prilikom dodavanja bevacizumaba u bolus irinotekan/5-FU/FK. Nadalje, došlo je do malog povećanja nuspojava proljeva i leukopenije 3./4. stupnja kod kemoterapije u usporedbi s bolesnicima koji su primili samo bolus irinotekan/5-FU/FK. Za druge informacije o nuspojavama bevacizumaba, potrebno je vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za bevacizumab.

Irinotekan je bio ispitivan u kombinaciji s 5-FU i FK za metastatski kolorektalni karcinom.

Sigurnosni podaci o nuspojavama iz kliničkih ispitivanja pokazuju vrlo često zabilježene nuspojave stupnja 3 ili 4 prema NCI ljestvici moguće ili vjerojatno povezane nuspojave s poremećajima krvi i limfnog sustava, poremećajima probavnog sustava te poremećajima kože i potkožnog tkiva prema MedDRA klasifikaciji.

Sljedeće se nuspojave smatraju moguće ili vjerojatno povezane s primjenom irinotekana kod 145 bolesnika koji su primali kombinaciju irinotekana u dozi od 180 mg/m² i 5-FU/FK svaka dva tjedna.

Nuspojave koje su zabilježene tijekom kombinirane terapije irinotekanom (terapija 180 mg/m ² svaka 2 tjedna)		
MedDRA podjela prema organskim sustavima	Kategorija učestalosti	Preporučeni pojam
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Trombocitopenija
	Vrlo često	Neutropenija
	Vrlo često	Anemija
	Često	Neutropenija s vrućicom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Kolinergički sindrom
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev
	Vrlo često	Povraćanje
	Vrlo često	Mučnina
	Često	Bol u abdomenu
	Često	Konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija (reverzibilna)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Upala sluznica
	Vrlo često	Astenija
	Često	Pireksija
Pretrage	Vrlo često	Povišene transaminaze (ALT, AST)
	Vrlo često	Povišen bilirubin u krvi
	Vrlo često	Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi

Opis pojedinih nuspojava (kombinirana terapija)

Teški proljev je zabilježen u 13,1% bolesnika koji su slijedili preporuke za sprječavanje proljeva.

Od ciklusa koji su se mogli ocijeniti 3,9% bolesnika je imalo teški proljev.

Rjeđe su zabilježeni teška **mučnina i povraćanje** (kod 2,1% odnosno 2,8% bolesnika).

Konstipacija vezana uz primjenu irinotekana i/ili loperamida zapažena je kod 3,4% bolesnika.

Neutropenija je bila zabilježena u 82,5% bolesnika i bila je teška (broj neutrofila <500 stanica/mm³) u 9,8% bolesnika. Od ocijenjenih ciklusa liječenja, 67,3% bolesnika imalo je broj neutrofila ispod 1 000 stanica/mm³, uključujući 2,7% s brojem neutrofila ispod 500 stanica/mm³. Potpuni oporavak postignut je unutar 7-8 dana.

Neutropenija s vrućicom je zabilježena u 3,4% bolesnika i u 0,9% ciklusa.

Infekcije su se pojavile u oko 2% bolesnika (0,5% ciklusa) i bile su povezane s teškom neutropenijom u 2,1% bolesnika (0,5% ciklusa), te su rezultirale s jednim smrtnim ishodom.

Anemija je bila zabilježena u 97,2% bolesnika (2,1% s razinom hemoglobina <8 g/dl).

Trombocitopenija (<100 000 stanica/mm³) bila je zapažena u 32,6% bolesnika i 21,8% ciklusa liječenja.

Teška trombocitopenija (<50 000 stanica/mm³) nije bila zabilježena.

Akutni kolinergični sindrom

Teški prolazni akutni kolinergični sindrom primijećen je u 1,4% bolesnika na kombiniranoj terapiji.

Teška **astenija** primijećena je u 6,2% bolesnika liječenih kombiniranim terapijom. Uzročna-posljedična povezanost s irinotekanom nije bila jasno potvrđena.

Pireksija bez znakova infekcije i bez istodobne teške neutropenije pojavila se u 6,2% bolesnika liječenih kombiniranim terapijom.

Pretrage

Zabilježena je prolazna povišena serumska razina (stupnja 1 i 2) ALT, AST, alkalne fosfataze ili bilirubina u 15%, 11%, 11%, odnosno 10% bolesnika koji nisu imali progresivne metastaze u jetri.

Prolazni stupanj 3 je bio zabilježen u 0%, 0%, 0% odnosno 1% bolesnika. Nije bio zabilježen stupanj 4.

Vrlo rijetko su zabilježeni prolazni porast amilaze i/ili lipaze.

Zabilježeni su rijetki slučajevi hipokalemije i hiponatremije uglavnom povezani s proljevom i povraćanjem.

OSTALE NUSPOJAVE PRIJAVLJENE U KLINIČKIM ISPITIVANJIMA S TJEDNIM DOZIRANJEM IRINOTEKANA

Sljedeći dodatni događaji povezani s primjenom lijeka su prijavljeni u kliničkim ispitivanjima s irinotekanom: bol, sepsa, anorektalni poremećaj, gastrointestinalna infekcija kandidom, hipomagnezijemija, osip, kožni znakovi, problemi s hodanjem, konfuzija, glavobolja, sinkopa, crvenilo, bradikardija, infekcija urinarnog trakta,

bol u grudima, povišena gamaglutamiltransferaza, ekstrapazacija, sindrom lize tumora, kardiovaskularni poremećaji (angina pectoris, srčani zastoj, infarkt miokarda, ishemija miokarda, periferni krvožilni poremećaj, krvožilni poremećaj) i tromboembolijski događaji (arterijska tromboza, cerebralni infarkt, cerebrovaskularni događaj, duboka venska tromboza, periferna embolija, plućna embolija, tromboflebitis, tromboza i iznenadna smrt) (vidjeti dio 4.4.).

PRAĆENJE NAKON STAVLJANJA LIJEKA U PROMET

Učestalost nuspojava tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet nije poznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Preporučeni pojam
Infekcije i infestacije	• Pseudomembranozni kolitis jedan od kojih je bio dokumentiran bakterijski (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepsa • Gljivične infekcije ^a • Virusne infekcije ^b
Poremećaji krvi i limfnog sustava	• Trombocitopenija s antitrombocitnim antitijelima
Poremećaji imunološkog sustava	• Preosjetljivost • Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	• Dehidracija (zbog proljeva i povraćanja) • Hipovolemija
Poremećaji živčanog sustava	• Općenito prolazni poremećaji govora, u nekim slučajevima, događaj je bio pripisan kolinergičkom sindromu zapaženom tijekom ili odmah nakon infuzije irinotekana • Parestezija • Mišićne kontrakcije nehotične
Srčani poremećaji	• Hipertenzija (tijekom ili nakon infuzije) • Kardio cirkulatorno zatajenje*
Krvožilni poremećaji	• Hipotenzija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	• Intersticijska plućna bolest koja se manifestira kao plućni infiltrat je manje česta tijekom terapije irinotekanom; prijavljeni su rani učinci poput dispneje (vidjeti dio 4.4) • Dispneja (vidjeti dio 4.4) • Štucanje
Poremećaji probavnog sustava	• Opstrukcija crijeva • Ileus: slučajevi ileusa bez prethodnog kolitisa su također bili prijavljeni • Megakolon • Gastrointestinalno krvarenje • Kolitis; u nekim slučajevima, kolitis je bio dodatno kompliciran ulceracijom, krvarenjem, ileusom ili infekcijom • Tiflitis • Ishemijski kolitis • Ulcerozni kolitis • Povišenje enzima gušterače simptomatsko ili bez simptoma • Perforacija crijeva
Poremećaji jetre i žuči	• Steatohepatitis

	• Steatoza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	• Kožne reakcije
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	• Mišićne kontrakcije ili grčevi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	• Bubrežno oštećenje i akutno bubrežno zatajenje općenito u bolesnika koji se zaraze i/ili čiji je volumen plazme smanjen zbog teške gastrointestinalne toksičnosti* • Bubrežna insuficijencija*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	• Reakcije na mjestu infuzije
Pretrage	• Povišene amilaze • Povišene lipaze • Hipokalemija • Hiponatrijemija uglavnom povezana s proljevom i povraćanjem • Povišene transaminaze (npr. AST i ALT) su vrlo rijetko prijavljene kada nema progresivnih metastaza u jetri

*U bolesnika koji su imali epizode dehidracije povezane s proljevom i/ili povraćanjem ili sepsu zabilježeni su rijetki slučajevi bubrežne insuficijencije, hipotenzije ili srčano-krvožilnog zatajenja (vidjeti dio 4.4.).

^a Npr. upala pluća uzrokovana *Pneumocystis jirovecii*, bronhopulmonalna aspergiloza, sistemska kandida.

^b Npr. herpes zoster, influenza, reaktivacija hepatitisa B, citomegalovirusni kolitis.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Zabilježeni su slučajevi predoziranja pri dozama koje su bile dvostruko veće od preporučenih, a koje mogu biti fatalne. Najznačajnije zabilježene nuspojave bile su teška neutropenija i teški proljev.

Liječenje

Nema poznatog antidota za irinotekan. Potrebno je provesti maksimalne suportivne mjere kako bi se spriječila dehidracija zbog proljeva te liječiti svaku infekciju, koja može nastati kao komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori topoizomerase I, ATK oznaka: L01CE02

Mehanizam djelovanja

Eksperimentalni podaci

Irinotekan je polusintetički derivat kamptotecina, antineoplastične tvari koja djeluje kao specifični inhibitor DNK topoizomerase I. Metabolizira se karboksilesterazom u većini tkiva do metabolita SN-38, koji se pokazao djelotvornijim od irinotekana u pročišćenoj topoizomerazi I i više citotoksičan od irinotekana za nekoliko tipova tumorskih stanica u glodavaca i ljudi. Inhibicija DNK topoizomerase I irinotekanom ili sa SN-38 uzrokuje

oštećenja jednog lanca DNK čime se blokira replikacija uzvojnice DNK te se ostvaruje citotoksični učinak. Taj je citotoksičan učinak bio ovisan o vremenu i specifičan za S fazu.

In vitro nije bilo opaženo da su irinotekan i SN-38 bili značajno prepoznati od P-glikoproteina MDR (*engl. multi-drug resistance*) i da pokazuju citotoksičan učinak na stanice koje su otporne na doksorubicin i vinblastin.

Nadalje, u ispitivanjima *in vivo* irinotekan pokazuje široko antitumorsko djelovanje na tumorskim modelima glodavaca (P03 adenokarcinom duktusa gušterače, MA 16/C adenokarcinom dojke, C38 i C 51 adenokarcinomi debelog crijeva) i protiv ljudskih ksenografta (Co-4 adenokarcinom debelog crijeva, Mx-1 adenokarcinom dojke, ST-15 i SC 16 adenokarcinom želuca). Irinotekan je također djelotvoran protiv tumora s ekspresijom P-glikoproteina MDR (P388 leukemije rezistentne na vinkristin i doksorubicin). Osim antitumorske aktivnosti irinotekana, najizraženiji farmakološki učinak irinotekana je inhibicija acetilkolinesteraze.

Klinički podaci

Kombinirano liječenje kao prva linija liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Kombinacija s folatnom kiselinom i 5-fluorouracilom

Provedeno je ispitivanje faze III na 385 bolesnika s prethodno neliječenim metastatskim kolorektalnim karcinomom s dvotjednim (vidjeti dio 4.2) ili jednotjednim intervalom doziranja. U dvotjednoj shemi doziranja, prvi dan svaka 2 tjedna primjenjuje se jednokratno 180 mg/m² irinotekana nakon čega slijedi infuzija folatne kiseline (200 mg/m² intravenskom infuzijom tijekom dva sata) i 5-fluorouracil (u intravenskom bolusu 400 mg/m²; nakon toga u intravenskoj infuziji tijekom 22 sata 600 mg/m²). Drugi dan primjenjuje se folatna kiselina i 5-fluorouracil u istim dozama i istim rasporedom.

U jednotjednoj shemi doziranja primjenjuje se 80 mg/m² irinotekana, nakon čega slijedi infuzija folatne kiseline (500 mg/m² u tijeku 2 sata intravenskom infuzijom), a zatim 5-fluorouracil (2300 mg/m² intravenskom infuzijom u trajanju od 24 sata); liječenje ukupno traje 6 tjedana.

U ispitivanju kombiniranog liječenja s dvjema opisanim shemama doziranja, djelotvornost irinotekana je ocijenjena u 198 liječenih bolesnika:

	Kombinirane terapije (n=198)		Jednotjedna shema doziranja (n=50)		Dvotjedna shema doziranja (n=148)	
	Irinotekan+ 5-FU/FK	5-FU/FK	Irinotekan+ 5-FU/FK	5-FU/FK	Irinotekan+ 5-FU/FK	5-FU/FK
Stopa terapijskog odgovora (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-vrijednost	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Prosječno vrijeme do progresije bolesti (mjeseci)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-vrijednost	p<0,001		NS		p=0,001	
Prosječno trajanje terapijskog odgovora (mjeseci)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-vrijednost	NS		p=0,043		NS	
Prosječno trajanje terapijskog odgovora i stabilizacije	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6

bolesti (mjeseci)						
p-vrijednost	p<0,001		NS		p=0,003	
Prosječno vrijeme do pojave znakova neuspjeha terapije (mjeseci)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-vrijednost	p=0,014		NS		p<0,001	
Prosječno preživljenje (mjeseci)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-vrijednost	p=0,028		NS		p=0,041	

5-FU: 5-fluorouracil

FK: folatna kiselina

NS: nije signifikantno

*: analiza populacije po planu ispitivanja

U jednotjednoj shemi doziranja incidencija pojave teškog proljeva bila je 44,4% u bolesnika liječenih irinotekanom u kombinaciji s 5-FU/FK i 25,6% u bolesnika liječenih samo s 5-FU/FK. Incidencija teške neutropenije (broj neutrofila <500 stanica/mm³) bila je 5,8% u bolesnika liječenih irinotekanom u kombinaciji s 5-FU/FK i 2,4% u bolesnika liječenih samo s 5-FU/FK.

Osim toga, srednje vrijeme do definitivno potvrđenog pogoršanja stanja bilo je značajno duže u skupini koja je primala irinotekan u kombinaciji nego u skupini koja je primila samo 5-FU/FK (p=0,046).

Kvaliteta života bila je ocijenjena u tom ispitivanju faze III s upitnikom EORTC QLQ-C30. Vrijeme do konačnog pogoršanja stalno je bilo duže u skupini koja je primala irinotekan. Kvaliteta života bila je blago, iako ne značajno, bolja u skupini kombiniranog liječenja s irinotekanom. To pokazuje da se djelotvornost irinotekana u kombinaciji može postići bez utjecaja na kvalitetu života.

Kombinirana terapija s bevacizumabom

U randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III ispitivao se bevacizumab u kombinaciji s irinotekanom/5-FU/FK kao prva linija liječenja metastatskog karcinoma debelog crijeva ili rektuma (ispitivanje AVF2107g). Dodavanjem bevacizumaba kombinaciji irinotekan/5-FU/FK rezultiralo je statistički značajnim produljenjem ukupnog preživljenja. Klinička korist, mjerena ukupnim preživljavanjem, uočena je u svim prethodno specificiranim podskupinama bolesnika podijeljenim prema dobi, spolu, općem stanju, lokalizaciji primarnog tumora, broju zahvaćenih organa i trajanju metastatske bolesti. Potrebno je također vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za bevacizumab. Rezultati učinkovitosti ispitivanja AVF2107g ukratko su prikazani u sljedećoj tablici:

	AVF2107g	
	Skupina 1 irinotekan/5-FU/FK + Placebo	Skupina 2 irinotekan/5-FU/FK + Avastin ^a
Broj bolesnika	411	402
Ukupno preživljavanje		
Medijan (mjeseci)	15,6	20,3
95% interval pouzdanosti	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
omjer rizika ^b		0,660
p-vrijednost		0,00004
Preživljavanje bez progresije bolesti		

Medijan (mjeseci)	6,2	10,6
omjer rizika		0,54
p-vrijednost		<0,0001
Ukupna stopa odgovora		
stopa (%)	34,8	44,8
95% interval pouzdanosti	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
p-vrijednost		0,0036
Trajanje terapijskog odgovora		
Medijan (mjeseci)	7,1	10,4
25-75 percentila (mjeseci)	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0

^a5 mg/kg svaka 2 tjedna

^bu odnosu na kontrolnu skupinu

Kombinirana terapija s cetuksimabom

EMR 62 202-013: U ovom randomiziranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji prethodno nisu liječili metastatsku bolest, uspoređivalo se liječenje kombinacijom cetuksimab+irinotekan+infuzija 5-FU/FK (599 bolesnika) s istom kemoterapijom bez cetuksimaba (599 bolesnika). Udio bolesnika s tumorima KRAS divljeg tipa u populaciji bolesnika ocjenjiva za status KRAS-a iznosio je 64%.

Podaci o djelotvornosti iz ovog ispitivanja sažeti su u donjoj tablici:

Varijabla	Ukupna populacija		Populacija KRAS divljeg tipa	
	Cetuksimab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuksimab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR	46,9	38,7	59,3	43,2
% (95%CI)	(42,9; 51,0)	(34,8; 42,8)	(51,6; 66,7)	(35,8; 50,9)
p-vrijednost	0,0038		0,0025	
PFS				
Omjer rizika (95%CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-vrijednost	0,0479		0,0167	

CI= interval pouzdanosti

FOLFIRI = irinotekan plus infuzija 5-FU/FK

ORR = stopa objektivnog odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom)

PFS = preživljenje bez progresije

Kombinirana terapija s kapecitabinom

Podaci iz randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (CAIRO) podupiru primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 1000 mg/m² tijekom 2 tjedna svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 820 bolesnika bilo je randomizirano u dvije skupine od kojih je jedna primala sekvencijsku terapiju (n=410), a druga kombiniranu terapiju (n=410). Sekvencijska terapija se sastojala od kapecitabina (1250 mg/m² dva puta na dan tijekom 14 dana) u prvoj liniji liječenja, irinotekana (350 mg/m² na dan 1) u drugoj liniji liječenja, i kapecitabina (1 000 mg/m² dva puta na dan tijekom 14 dana) u kombinaciji s oksaliplatinom (130 mg/m² na dan 1) u trećoj liniji liječenja. Kombinirano liječenje sastojalo se od kapecitabina (1000 mg/m² dva puta na dan tijekom 14 dana) u kombinaciji s irinotekanom (250 mg/m² na dan 1) (XELIRI) u prvoj liniji liječenja i kapecitabina (1000 mg/m² dva puta na dan tijekom 14 dana) s oksaliplatinom (130 mg/m² na dan 1) u drugoj liniji liječenja. Svi terapijski ciklusi su primijenjeni u intervalima od 3 tjedna. U prvoj liniji liječenja medijan preživljavanja bez progresije bolesti u populaciji s namjerom liječenja bio je 5,8 mjeseci (95%CI, 5,1 - 6,2 mjeseci) za monoterapiju kapecitabinom i 7,8 mjeseci (95%CI, 7,0-8,3 mjeseci) za XELIRI (p=0,0002).

Podaci privremene analize multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze II (AIO KRK 0604) podupiru primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m² tijekom 2 tjedna svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 115 bolesnika je metodom slučajnog odabira dodijeljeno skupini koja je primala kapecitabin u kombinaciji s irinotekanom (XELIRI) i bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m² dva puta na dan tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi 7 dana odmora), irinotekan (200 mg/m² putem 30-minutne infuzije na dan 1 svaka tri tjedna), i bevacizumab (7,5 mg/kg putem 30-90-minutne infuzije na dan 1 svaka tri tjedna). Ukupno 118 bolesnika je metodom slučajnog odabira dodijeljeno skupini koja je primala kapecitabin u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m² dva puta na dan tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi 7 dana odmora), oksaliplatin (130 mg/m² putem 2-satne infuzije na dan 1 svaka tri tjedna) i bevacizumab (7,5 mg/kg putem 30-90-minutne infuzije na dan 1 svaka tri tjedna). Preživljavanja bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci u bolesnika s namjerom liječenja bilo je 80% (XELIRI + bevacizumab) u usporedbi s 74% (XELOX + bevacizumab). Sveukupna stopa odgovora (potpuni odgovor plus djelomični odgovor) je bila 45% (XELOX + bevacizumab) u usporedbi s 47% (XELIRI + bevacizumab).

Monoterapija kao druga linija liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Klinička ispitivanja faze II/III u kojima je primijenjena shema doziranja svaka tri tjedna, provedena su u više od 980 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji nisu reagirali na raniju terapiju 5-fluorouracilom. Djelotvornost irinotekana je ocijenjena u 765 bolesnika u kojih je na početku ispitivanja dokumentirana progresija bolesti uz 5-FU.

	Faza III					
	Irinotekan u odnosu na potporno liječenje			Irinotekan u odnosu na 5-FU		
	Irinotekan n=183	Potporno liječenje n=90	p-vrijednost	Irinotekan n=127	5-FU N=129	p-vrijednost
Preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci (%)	NP	NP		33,5*	26,7	p=0,03
Preživljavanje nakon 12 mjeseci (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Medijan preživljenja (mjeseci)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NP: Nije primjenjivo

*: Statistički značajna razlika

U ispitivanjima faze II u 455 bolesnika s intervalom doziranja svaka tri tjedna, preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci liječenja bilo je 30%, a medijan preživljavanja bio je 9 mjeseci. Srednje vrijeme do pojave progresije bolesti bilo je 18 tjedana.

Osim toga, provedena su nekomparativna ispitivanja faze II u 304 bolesnika liječenih jednotjednim intervalom doziranja, u dozi od 125 mg/m² primijenjenoj intravenskom infuzijom u trajanju od 90 minuta, tijekom 4 uzastopna tjedna, s 2 tjedna odmora. U tim ispitivanjima, medijan vremena do progresije bolesti bio je 17 tjedana, a medijan preživljenja 10 mjeseci. U tjednoj shemi doziranja u 193 bolesnika s početnom dozom od 125 mg/m², bio je zapažen profil sigurnosti sličan onome pri trodnevnoj shemi doziranja. Medijan vremena do pojave prve tekuće stolice bio je 11 dana.

Kombinirana terapija s cetuksimabom nakon neuspjele citotoksične terapije koja je uključivala irinotekan

Djelotvornost cetuksimaba u kombinaciji s irinotekanom bila je ispitivana u dva klinička ispitivanja. Bilo je uključeno ukupno 356 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom s ekspresijom epidermalnog faktora rasta (EGFR) nakon neuspjele citotoksične terapije koja je uključivala irinotekan, a kod kojih je procjena općeg stanja po Karnofsky skali iznosila najmanje 60, iako je kod većine bila ≥ 80 .

EMR 62 202-007: U ovom randomiziranom kliničkom ispitivanju uspoređivala se kombinacija cetuksimaba i irinotekana (218 bolesnika) s monoterapijom cetuksimaba (111 bolesnika).

IMCL CP02-9923: U ovom otvorenom kliničkom ispitivanju s jednim krakom ispitivala se primjena kombinirane terapije u 138 bolesnika.

Podaci o djelotvornosti iz ovih ispitivanja sažeto su prikazani u donjoj tablici:

Ispitivanje	N	ORR		DCR		PFS(mjeseci)		OS(mjeseci)	
		n(%)	95%CI	n(%)	95%CI	Medijan	95%CI	Medijan	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 (bolesnici s potpunim odgovorom, djelomičnim odgovorom ili stabilnom bolešću najmanje 6 tjedana), ORR = stopa objektivnog odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom), OS = ukupno vrijeme preživljavanja, PFS = preživljavanje bez progresije bolesti.

Djelotvornost kombinacije cetuksimaba i irinotekana bila je veća u odnosu na djelotvornost monoterapije cetuksimabom, u pogledu stope objektivnog odgovora (ORR), stope kontrole bolesti (DCR) i preživljavanja bez progresije bolesti (PFS). U randomiziranom kliničkom ispitivanju, nisu pokazani učinci na ukupno preživljavanje (omjer opasnosti 0,91, $p=0,48$).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Srednje vrijednosti vršnih koncentracija irinotekana i SN-38 u plazmi, postignutih na kraju infuzije i pri preporučenoj dozi od 350 mg/m^2 , bile su $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ odnosno 56 ng/ml s odgovarajućim vrijednostima površine ispod krivulje (AUC) od $34 \text{ } \mu\text{g.h/ml}$ za irinotekan odnosno 451 ng.h/ml za SN-38. Za SN-38 zabilježena je općenito velika interindividualna varijabilnost u farmakokinetičkim parametrima.

Distribucija

U kliničkom ispitivanju faze I koje je obuhvaćalo 60 bolesnika koji su dobivali $100\text{--}750 \text{ mg/m}^2$ irinotekana u obliku 30-minutne intravenske infuzije svaka tri tjedna, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 157 L/m^2 .

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

Biotransformacija

Ispitivanja metabolizma i ravnoteže mase s lijekom označenim s izotopom ^{14}C pokazala su da se više od 50% doze irinotekana primijenjene intravenski izlučuje u nepromijenjenom obliku, i to 33% u stolici uglavnom

putem žuči i 22% u urinu.

Identificirana su dva metabolička puta (svaki obuhvaća 12% doze):

- hidroliza pomoću karboksilesteraza kojom nastaje aktivni metabolit SN-38 koji se uglavnom izlučuje glukuronidacijom, a dalje izlučivanjem putem žuči i bubrega (manje od 0,5% doze irinotekana). SN-38 glukuronid se kasnije vjerojatno hidrolizira u crijevima.
- oksidacija ovisna o enzimu 3A citokroma P450 prilikom koje dolazi do otvaranja vanjskog piperidinskog prstena te stvaranja APC (derivata aminopentanoične kiseline) i NPC (primarnog aminskog derivata) (vidjeti dio 4.5).

Nepromijenjeni irinotekan je glavni sastojak prisutan u plazmi, nakon čega slijede APC, SN-38 glukuronid i SN-38. Samo SN-38 ima značajnu citotoksičnu aktivnost.

Eliminacija

U kliničkom ispitivanju faze I koje je obuhvaćalo 60 bolesnika koji su dobivali 100 do 750 mg/m² irinotekana u obliku 30 minutne intravenske infuzije, irinotekan je pokazao dvofazni ili trofazni profil izlučivanja. Srednji klirens plazme bio je 15 l/h/m².

Srednje poluvrijeme eliminacije iz plazme prve faze trofaznog modela bilo je 12 minuta, druge faze 2,5 sata, a terminalne faze 14,2 sati. SN-38 je pokazao dvofazni profil izlučivanja sa srednjim terminalnim poluvremenom eliminacije od 13,8 sati.

U bolesnika s bilirubinemijom (bilirubin 1,5 do 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) klirens irinotekana je snižen za oko 40%. U tih bolesnika irinotekan primijenjen u dozi od 200 mg/m² dovodi do plazmatskih koncentracija lijeka koje su slične onima koje su zabilježene pri dozi od 350 mg/m² u bolesnika s normalnom funkcijom jetre.

Linearnost/nelinearnost

Populacijske analize farmakokinetike irinotekana provedene su na 148 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su liječeni različitim shemama doziranja i s različitim dozama u ispitivanjima faze II. Farmakokinetički parametri procijenjeni na modelu tri odjeljka bili su slični onima koji su zabilježeni u ispitivanjima faze I. Sva ispitivanja su pokazala da se izloženost irinotekanu (CPT-11) i SN-38 razmjerno povećava s primijenjenom dozom CPT-11; njihova je farmakokinetika neovisna o broju prethodnih ciklusa i shemi doziranja.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Intenzitet glavnih toksičnih učinaka povezanih s primjenom irinotekana (npr. leukoneutropenija i proljev) posljedica je izloženosti (AUC) irinotekanu i njegovom metabolitu SN-38. Tako je u monoterapiji značajna povezanost bila zapažena između hematološke toksičnosti (smanjenje broja bijelih krvnih stanica i neutrofila pri najnižim vrijednostima) ili jačine proljeva te AUC vrijednosti irinotekana i SN-38.

Bolesnici sa smanjenom aktivnošću enzima UGT1A1:

Uridin difosfat glukoronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1) sudjeluje u metaboličkoj deaktivaciji aktivnog metabolita irinotekana SN-38 u neaktivni SN38 glukuronid (SN-38G). Gen UGT1A1 vrlo je polimorfan, što dovodi do različitih metaboličkih mogućnosti među pojedincima. Najbolje okarakterizirane varijante gena UGT1A1 su UGT1A1*28 i UGT1A1*6. Ove varijante i drugi prirođeni nedostaci ekspresije gena UGT1A1 (kao što je Gilbertov sindrom i Crigler-Najjarov sindrom) povezane su sa smanjenom aktivnošću enzima UGT1A1.

Bolesnici koji su slabi UGT1A1 metabolizatori (npr. homozigoti za varijante UGT1A1*28 ili *6) pod povećanim su rizikom od teških nuspojava poput neutropenije i proljeva nakon primjene irinotekana, kao

posljedice nakupljanja metabolita SN-38. Prema podacima iz nekoliko meta-analiza, rizik je veći u bolesnika koji primaju doze irinotekana od $>180 \text{ mg/m}^2$ (vidjeti dio 4.4).

Da bi se utvrdili bolesnici s povećanim rizikom od teške neutropenije i proljeva, može se provesti genotipizacija gena UGT1A1. Učestalost homozigotne varijante UGT1A1*28 u populaciji europskog, afričkog, bliskoistočnog i latinoameričkog podrijetla iznosi od 8 do 20%. Varijante *6 gotovo da i nema kod ovih populacija. Kod istočnoazijske populacije učestalost varijacije *28/*28 iznosi oko 1–4%, varijante *6/*28 oko 3–8% te varijante *6/*6 oko 2–6%. U srednjoj i južnoj Aziji učestalost varijante *28/*28 iznosi oko 17%, varijante *6/*28 oko 4% te varijante *6/*6 oko 0,2%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U *in vitro* testovima kromosomskih aberacija na CHO stanicama kao i u *in vivo* testovima mikronukleusa u miševa, irinotekan i SN-38 pokazali su mutageno djelovanje.

Međutim, u Amesovom testu nisu pokazali mutageni potencijal.

U štakora koji su primali maksimalnu dozu od 150 mg/m^2 (koja je manja od polovice preporučene doze za ljude) jedanput tjedno u trajanju od 13 tjedana, nije zapažena pojava tumora povezana s terapijom 91 tjedan nakon završetka primjene.

Toksičnost jedne doze i ponovljenih doza irinotekana ispitivana je u miševa, štakora i pasa. Glavni toksični učinci su uočeni na hematopoetskom i limfnom sustavu. U pasa je prijavljena pojava kasnog proljeva, koja je bila povezana s atrofijom i fokalnom nekrozom sluznice crijeva. U pasa je također zabilježena alopecija. Težina tih učinaka bila je ovisna o dozi i reverzibilna.

Reprodukcija

Irinotekan je pokazao teratogene učinke u štakora i zečeva u dozama nižim od terapijskih doza koje se primjenjuju u ljudi.

Mladunci liječenih štakora s vanjskim abnormalnostima pokazivali su smanjenu plodnost.

Isto nije primijećeno u morfološki zdravih mladunaca. U skotnih je štakora primijećena smanjena težina placente, a u mladunaca je smanjena fetalna vijabilnost te povećana abnormalnost u ponašanju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

sorbitol E420

laktatna kiselina E270

natrijev hidroksid E524 (za podešavanje pH 3,5)

kloridna kiselina E507 (za podešavanje pH 3,5)

voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Nema podataka o inkompatibilnosti.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Bočica prije otvaranja

24 mjeseca.

Nakon otvaranja

Sadržaj bočice mora se upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost pri korištenju lijeka nakon razrjeđivanja u preporučenim otopinama za infuziju (vidjeti dio 6.6) utvrđena je tijekom 24 sata na 25°C i tijekom 48 sati na 2- 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah upotrijebiti nakon otvaranja, osim ako otopina nije razrjeđivana u strogo kontroliranim i aseptičkim uvjetima.

Ako se ne upotrijebi odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja lijeka prije korištenja odgovoran je korisnik.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju lijeka radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica s gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s polipropilenskim diskom.

Irinotekan Kabi je dostupan u staklenim bočicama volumena 6 ml koje sadrže 2 ml (40 mg / 2 ml) ili 5 ml (100 mg / 5 ml) koncentrata za otopinu za infuziju, u staklenim bočicama volumena 20 ml koje sadrže 15 ml (300 mg / 15 ml) koncentrata za otopinu za infuziju te u staklenim bočicama volumena 30 ml koje sadrže 25 ml (500 mg / 25 ml) koncentrata za otopinu za infuziju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje

Kao i kod svih antineoplastičnih tvari, potreban je oprez pri rukovanju lijekom Irinotekan Kabi. Razrjeđivanje treba provoditi u aseptičnim uvjetima kvalificirano osoblje u za to namijenjenom prostoru. Potrebne su mjere opreza radi izbjegavanja dodira s kožom i sluznicama.

Upute za razrjeđivanje

Irinotekan koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen je za infuziju u venu isključivo nakon razrjeđivanja prije primjene s preporučenim razrjeđivačima, bilo 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida za infuziju ili 5%-tnoj otopini glukoze za infuziju. Kalibriranom štrcaljkom aseptički izvući potrebnu količinu irinotekan koncentrata za otopinu iz bočice i ubrizgati je u infuzijsku vrećicu ili bocu od 250 ml. Infuzija se mora dobro promiješati ručnom rotacijom.

Ako se u bočicama ili nakon rekonstitucije uoči bilo kakav talog, lijek treba zbrinuti u skladu sa standardnim postupcima za citotoksične tvari.

Sigurnosne upute za pripravu Irinotekan Kabi otopine za infuziju

1. Potrebno je koristiti posebno odvojen zaštitni prostor i nositi zaštitne rukavice kao i zaštitnu odjeću. Ako nema posebno odvojenog prostora, opremu treba nadopuniti zaštitnom maskom i zaštitnim naočalama.
2. Otvoreni spremnici, poput bočica za injekciju i infuzijskih boca te upotrijebljene igle, štrcaljke, kateteri, cjevčice i ostaci citostatika smatraju se opasnim otpadom i odlažu se u skladu s propisima koji važe za postupanje s OPASNIM OTPADOM.
3. U slučaju izlivanja pridržavajte se sljedećih uputa:
 - potrebno je nositi zaštitnu odjeću
 - slomljeno staklo treba pokupiti i staviti u spremnik za OPASNI OTPAD
 - onečišćene površine treba pravilno isprati obilnim količinama hladne vode
 - isprane površine zatim treba temeljito obrisati, a materijale korištene za brisanje odložiti kao OPASNI OTPAD.
4. U slučaju da irinotekan dođe u dodir s kožom, područje isperite s puno tekuće vode, a zatim

operite sapunom i vodom. U slučaju dodira sa sluznicom, temeljito isperite područje dodira vodom. Ako doživite bilo kakvu smetnju, obratite se liječniku.

5. U slučaju da irinotekan dođe u dodir s očima, temeljito ih isperite s puno vode. Odmah se obratite oftalmologu.

Odlaganje

Sve predmete korištene za pripremanje ili primjenu lijeka ili ako su na bilo koji drugi način bili u kontaktu s irinotekanom valja zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-885268744

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

04.04.2013./29.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15. travnja 2025.