

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Irinotecan Kabi 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 20 mg trihydrát irinotekánium-chloridu, čo zodpovedá 17,33 mg irinotekánu.
Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg trihydrát irinotekánium-chloridu.
Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg trihydrát irinotekánium-chloridu.
Každá 15 ml injekčná liekovka obsahuje 300 mg trihydrát irinotekánium-chloridu.
Každá 25 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg trihydrát irinotekánium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý ml obsahuje 45 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.
Roztok svetložltej farby.
pH: 3,0 – 3,7

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Irinotecan Kabi je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým kolorektálnym karcinómom:

- v kombinácii s 5-fluóruracilom a kyselinou folínovou u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pokročilého ochorenia,
- v monoterapii u pacientov, u ktorých zlyhal štandardný liečebný režim s 5-fluóruracilom.

Irinotecan Kabi v kombinácii s cetuximabom je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom s divokým typom génov RAS s expresiou epidermálneho receptora rastového faktora (EGFR), u ktorých predtým neprebehla liečba metastatického ochorenia alebo po zlyhaní cytotoxickej liečby obsahujúcej irinotekán (pozri časť 5.1).

Irinotecan Kabi v kombinácii s 5-fluóruracilom, kyselinou folínovou a bevacizumabom je indikovaný ako liečba prvej línie u pacientov s metastatickým karcinómom hrubého čreva alebo konečníka.

Irinotecan Kabi v kombinácii s kapecitabínom s bevacizumabom alebo bez neho je indikovaný ako liečba prvej línie u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Len pre dospelých. Irinotecan Kabi koncentrát na infúzny roztok sa má podávať infúziou do periférnej alebo centrálnej žily.

Odporúčané dávkovanie:

Pre monoterapiu (u pacientov, ktorí sa už liečili)

Odporúčaná dávka trihydrát irinotekánium-chloridu je 350 mg/m² podávaná vo forme intravenózneho infúzie počas 30 až 90 minút každé tri týždne (pozri časti 4.4 a 6.6).

Pre kombinovanú liečbu (u pacientov, ktorí sa ešte neliečili)

Bezpečnosť a účinnosť Irinotecanu Kabi v kombinácii s 5-fluóruracilom (5-FU) a kyselinou folínovou (FA) boli hodnotené v nasledujúcom dávkovacom režime (pozri časť 5.1):

- Irinotecan Kabi plus 5-FU/FA každé 2 týždne
Odporúčaná dávka trihydrát irinotekánium-chloridu je 180 mg/m² podávaná raz za 2 týždne ako intravenózna infúzia počas 30 až 90 minút, s následnou infúziou kyseliny folínovej a 5-fluóruracilu.

Dávkovanie a spôsob podávania súbežne podávaného cetuximabu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností tohto lieku.

Bežne sa podáva rovnaká dávka irinotekánu, aká bola použitá v posledných cykloch predchádzajúceho režimu obsahujúceho irinotekán. Irinotekán sa nesmie podávať skôr ako 1 hodinu po ukončení infúzie cetuximabu.

Dávkovanie a spôsob podávania bevacizumabu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku bevacizumab.

Dávkovanie a spôsob podávania v kombinácii s kapecitabínom sú uvedené v časti 5.1 a v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku kapecitabín.

Úpravy dávkovania:

Irinotecan Kabi sa má podávať po náležitom zotavení zo všetkých nežiaducich účinkov na stupeň 0 alebo 1 podľa stupnice NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) a keď hnačka spôsobená liečbou úplne ustúpi.

Na začiatku nasledujúcej infúznej liečby sa má dávka Irinotecanu Kabi a v prípade potreby aj 5-FU znížiť podľa najvyššieho stupňa závažnosti nežiaducich udalostí pozorovaných pri predchádzajúcej infúzii. Liečba sa má posunúť o 1 až 2 týždne, aby došlo k zotaveniu z nežiaducich účinkov vzniknutých v súvislosti s liečbou.

Pri výskyte nasledujúcich nežiaducich udalostí je potrebné znížiť dávku Irinotecanu Kabi a/alebo 5-FU o 15 až 20 %:

- hematologická toxicita [neutropénia 4. stupňa, febrilná neutropénia (neutropénia 3. – 4. stupňa a horúčka 2. – 4. stupňa), trombocytopenia a leukopénia (4. stupňa)],
- nehematologická toxicita (3. – 4. stupňa).

Treba dodržiavať odporúčania pre úpravu dávky cetuximabu podávaného v kombinácii s irinotekánom v súlade so súhrnom charakteristických vlastností tohto lieku.

V kombinácii s kapecitabínom u pacientov vo veku 65 a starších sa podľa údajov zo súhrnu charakteristických vlastností kapecitabínu odporúča znížiť úvodnú dávku kapecitabínu na 800 mg/m² dvakrát denne. Pozrite si tiež odporúčania pre úpravy dávky v kombinovanom režime uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku kapecitabín.

Trvanie liečby:

Liečba Irinotecanom Kabi má pokračovať, až kým nedôjde k objektívnej progresii choroby alebo neakceptovateľnej toxicite.

Osobitné skupiny pacientov:

Pacienti s poruchou funkcie pečene:

V monoterapii: U pacientov s výkonnostným stavom ≤ 2 sa počiatočná dávka Irinotecanu Kabi má stanoviť podľa hladiny bilirubínu v krvi [až do trojnásobku hornej hranice normálu (ULN, upper limit of normal)]. U týchto pacientov s hyperbilirubinémiou a protrombínovým časom vyšším ako 50 % je klírens irinotekánu znížený (pozri časť 5.2), a preto je riziko hepatotoxicity zvýšené. V tejto skupine pacientov sa má preto raz za týždeň monitorovať kompletný krvný obraz.

- U pacientov s hladinou bilirubínu do 1,5-násobku ULN je odporúčané dávkovanie trihydrátu irinotekánium-chloridu 350 mg/m².
- U pacientov s hladinou bilirubínu v rozsahu 1,5- až 3-násobku ULN je odporúčané dávkovanie trihydrátu irinotekánium-chloridu 200 mg/m².
- Pacienti s hladinou bilirubínu vyššou ako 3-násobok ULN sa nemajú liečiť Irinotecanom Kabi (pozri časť 4.3 a 4.4).

Nie sú dostupné žiadne údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí sú liečení Irinotecanom Kabi v kombinovanej liečbe.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Irinotecan Kabi sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie obličiek, lebo neboli vykonané štúdie v tejto skupine pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Žiadne špecifické farmakokinetické štúdie sa nevykonali u starších pacientov. Napriek tomu sa u pacientov v tejto skupine musí dávka nastaviť opatrne v dôsledku vyššej frekvencie výskytu znížených biologických funkcií. Táto skupina pacientov si vyžaduje intenzívnejšie sledovanie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Irinotecanu Kabi u detí neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Chronické zápalové ochorenie čriev a/alebo obštrukcie čreva (pozri časť 4.4).
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Dojčenie (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Hladina bilirubínu > 3-násobok hornej hranice normálu (pozri časť 4.4).
- Závažné zlyhanie kostnej drene.
- Výkonnostný stav > 2 podľa klasifikácie WHO.
- Súbežné užívanie ľubovníka bodkovaného (pozri časť 4.5).
- Živé oslabené vakcíny (pozri časť 4.5).

Ďalšie kontraindikácie cetuximabu, bevacizumabu alebo kapecitabínu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Používanie Irinotecanu Kabi sa má obmedziť len na oddelenia špecializované na podávanie cytotoxickej chemoterapie a má sa podávať len pod dohľadom lekára kvalifikovaného v používaní protinádorovej chemoterapie.

S ohľadom na povahu a výskyt nežiaducich účinkov, Irinotecan Kabi sa predpíše len v nasledujúcich prípadoch po zvážení očakávaných prínosov a možných rizík liečby:

- U pacientov s rizikovým faktorom, najmä u pacientov s výkonnostným stavom podľa klasifikácie WHO = 2.
- V niektorých zriedkavých prípadoch, kde sa predpokladá, že pacienti pravdepodobne nedodržia odporúčania týkajúce sa zvládnutia nežiaducich účinkov (potreba okamžitej a dlhodobej liečby hnačky v kombinácii s príjmom veľkého množstva tekutín pri výskyte oneskorenej hnačky). U takýchto pacientov sa odporúča prísny dohľad v rámci hospitalizácie.

Ak sa Irinotecan Kabi používa v monoterapii, obvyčajne sa predpíše trojtýždňový dávkovací režim. Napriek tomu je možné uvažovať o týždennom dávkovacom režime (pozri časť 5) u pacientov, ktorých treba dôkladne sledovať, alebo u ktorých je individuálne riziko vzniku ťažkej neutropénie.

Oneskorená hnačka

Pacient má byť upozornený na riziko oneskorenej hnačky, ktorá sa objavuje viac ako 24 hodín po podaní Irinotecanu Kabi a kedykoľvek pred ďalším podaním lieku. V monoterapii bola priemerná doba začiatku prvej tekutej stolice 5 dní po infúzii Irinotecanu Kabi. Pacienti majú rýchlo informovať svojho lekára o výskyte hnačky a musí sa začať okamžite s vhodnou liečbou.

Pacienti so zvýšeným rizikom hnačky sú tí, ktorí podstúpili v minulosti rádioterapiu brucha/panvy, tí, ktorí majú základnú hyperleukocytózu, pacienti s výkonnostným stavom ≥ 2 a ženy. Pri nesprávnej liečbe môže byť hnačka život ohrozujúca, najmä ak pacient súčasne trpí neutropéniou.

Akonáhle sa objaví prvá tekutá stolica, pacient musí začať prijímať veľké množstvá nápojov obsahujúcich elektrolyty a musí sa ihneď začať primeraná liečba hnačky. Túto liečbu hnačky predpíše oddelenie, kde bol Irinotecan Kabi podaný. Po prepustení z nemocnice si pacienti majú čo najskôr zaobstarat predpísaný liek, aby mohli začať s liečbou hneď ako sa hnačka objaví. Okrem toho, keď sa hnačka objaví, musia pacienti informovať svojho lekára alebo oddelenie, kde im bol podaný Irinotecan Kabi.

V súčasnosti odporúčaná liečba hnačky pozostáva z vysokej dávky loperamidu (4 mg prvá dávka a potom 2 mg každé 2 hodiny). Táto liečba má pokračovať 12 hodín po poslednej tekutej stolici a nesmie sa meniť. V žiadnom prípade sa nemá loperamid podávať v týchto dávkach dlhšie ako 48 hodín vzhľadom na riziko vzniku paralytického ilea, ale ani kratšie ako 12 hodín.

Ak je hnačka spojená so závažnou neutropéniou (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³), okrem liečby hnačky sa má profylakticky podať aj širokospektrálne antibiotikum.

Okrem liečby antibiotikami sa pri liečbe hnačky odporúča hospitalizácia v nasledujúcich prípadoch:

- hnačka spojená s horúčkou,
- závažná hnačka (vyžadujúca intravenóznú hydratáciu),
- hnačka trvajúca dlhšie ako 48 hodín po začatí liečby vysokými dávkami loperamidu.

Loperamid sa nemá podávať profylakticky ani pacientom, ktorí už mali oneskorenú hnačku v predchádzajúcich cykloch.

U pacientov so závažnou hnačkou sa v nasledujúcich cykloch odporúča znížiť dávku (pozri časť 4.2).

Hematológia

V klinických štúdiách bola frekvencia výskytu neutropénie 3. a 4. stupňa podľa stupnice NCI CTC výrazne vyššia u pacientov, ktorí podstúpili v minulosti ožarovanie brucha/panvy, ako u tých, ktorí nepodstúpili takéto ožarovanie. Pacienti s východiskovými hladinami celkového bilirubínu v sére 1,0 mg/dl alebo viac tiež mali významne vyššiu pravdepodobnosť výskytu neutropénie 3. alebo 4. stupňa v prvom cykle ako tí, ktorých hladiny bilirubínu boli nižšie ako 1,0 mg/dl.

Počas liečby Irinotecanom Kabi sa odporúča týždenné sledovanie celkového krvného obrazu. Pacienti musia vedieť o riziku neutropénie a závažnosti horúčky. Febrilná neutropénia (teplota $> 38^{\circ}\text{C}$ a počet neutrofilov $\leq 1\,000$ buniek/ mm^3) sa má bezodkladne liečiť v nemocnici intravenóznym podaním širokospektrálnych antibiotík.

U pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné hematologické udalosti sa odporúča zníženie dávky pri nasledujúcom podávaní (pozri časť 4.2).

Pacienti so závažnou hnačkou majú zvýšené riziko infekcie a hematologickej toxicity. U pacientov so závažnou hnačkou sa musí urobiť kompletný krvný obraz.

Porucha funkcie pečene

Funkčné vyšetrenia pečene sa majú vykonať na začiatku liečby a pred každým cyklom. Týždenné monitorovanie komplexného krvného obrazu sa musí vykonávať u pacientov s hladinou bilirubínu v rozmedzí od 1,5- do 3-násobku ULN kvôli zníženému klírensu irinotekánu (pozri časť 5.2), a teda zvýšenému riziku hematotoxicity v tejto skupine pacientov. U pacientov s hladinou bilirubínu vyššou ako 3-násobok ULN (pozri časť 4.3).

Pacienti so zníženou aktivitou UGT1A1

Pacienti, ktorí sú pomalými metabolizátormi UGT1A1, ako sú pacienti s Gilbertovým syndrómom (napr. homozygotní pre varianty UGT1A1*28 alebo *6), majú po liečbe irinotekánom zvýšené riziko závažnej neutropénie a hnačky. Toto riziko sa zvyšuje s úrovňou dávky irinotekánu.

Hoci presné zníženie počiatkovej dávky nebolo stanovené, u pacientov, ktorí sú pomalými metabolizátormi UGT1A1, najmä u pacientov, ktorým sa podávajú dávky $> 180\text{ mg/m}^2$ alebo u pacientov so slabým stavom, sa má zvážiť zníženie počiatkovej dávky irinotekánu. Pri odporúčaní dávkovania v tejto populácii pacientov je potrebné vziať do úvahy platné klinické usmernenia. Následné dávky sa môžu zvýšiť na základe individuálnej tolerancie pacienta k liečbe.

Genotypizácia UGT1A1 sa môže použiť na identifikáciu pacientov so zvýšeným rizikom závažnej neutropénie a hnačky, avšak klinická prospešnosť genotypizácie pred liečbou je neistá, pretože polymorfizmus UGT1A1 nezodpovedá za celú toxicitu pozorovanú pri liečbe irinotekánom (pozri časť 5.2).

Nauzea a vracanie

Profylaktická liečba antiemetikami sa odporúča pred každou liečbou Irinotecanom Kabi. Často bývajú hlásené nauzea a vracanie. Pacienti, u ktorých je vracanie spojené s oneskorenou hnačkou majú byť čo najskôr hospitalizovaní, aby bola zahájená liečba.

Akútny cholinergný syndróm

Ak sa objaví akútny cholinergný syndróm (definovaný ako skorá hnačka a rôzne iné prejavy a príznaky ako sú potenie, kŕče v bruchu, bolesti svalov a nadmerné slinenie), má sa podať atropíniumsulfát (0,25 mg subkutánne) pokiaľ nie je z klinického hľadiska kontraindikovaný (pozri časť 4.8).

Tieto príznaky sa môžu pozorovať počas alebo krátko po podaní infúzie irinotekánu a predpokladá sa, že súvisia s anticholinesterázovou činnosťou základnej zložky irinotekánu a očakáva sa, že sa budú častejšie vyskytovať pri vyšších dávkach irinotekánu.

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s astmou. U pacientov, u ktorých sa vyskytol akútny a závažný cholinergný syndróm, sa odporúča profylaktické použitie atropíniumsulfátu pri následných dávkach Irinotecanu Kabi.

Poruchy dýchania

Plúcna intersticiálna choroba, ktorá sa prejavuje pľúcnyimi infiltrátmi, sa počas liečby Irinotecanom Kabi vyskytuje menej často. Plúcna intersticiálna choroba môže byť fatálna. Rizikové faktory pravdepodobne súvisiace s rozvojom pľúcnej intersticiálnej choroby zahŕňajú

použitie pneumotoxických liekov, radiačnej liečby a faktorov stimulujúcich rast kolónií (CSF). U pacientov s rizikovými faktormi je potrebné pred liečbou irinotekánom a počas nej starostlivo sledovať respiračné príznaky.

Extravazácia

Aj keď irinotekán nie je známy ako vezikancium, je potrebné zabrániť extravazácii a miesto podania infúzie sledovať, či sa neobjavia prejavy zápalu. Ak dôjde k extravazácii, odporúča sa opláchnuť postihnuté miesto a prikladať ľad.

Starší pacienti

Vzhľadom na zvýšenú frekvenciu zníženia biologických funkcií, najmä činnosti pečene, sa má dávka Irinotecanu Kabi u starších pacientov stanovovať s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Chronické zápalové ochorenie čriev a/alebo obštrukcia čreva

Pacienti sa nesmú liečiť Irinotecanom Kabi, kým sa črevná obštrukcia neodstráni (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Pozorovalo sa zvýšenie hladín kreatinínu v sére alebo urey v krvi. Vyskytli sa prípady akútneho zlyhania obličiek. Tieto prípady boli všeobecne pripisované komplikáciám pri infekcii alebo dehydratácii spojenej s nevoľnosťou, vracaním alebo hnačkou. Tiež boli hlásené zriedkavé prípady poruchy funkcie obličiek v dôsledku syndrómu z rozpadu nádoru.

Liečba ožarovaním

Pacienti, ktorí podstúpili v minulosti ožarovanie brucha/panvy, sú vystavení zvýšenému riziku myelosupresie po podaní irinotekánu. Lekári majú byť opatrní pri liečbe pacientov s rozsiahlym predošlým ožarovaním (napr. > 25 % kostnej drene bolo ožarovaných a to do 6 týždňov pred začatím liečby irinotekánom). Úprava dávkovania sa môže vzťahovať na týchto pacientov (pozri časť 4.2).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Pozorovali sa ischemické srdcové príhody po liečbe irinotekánom prevažne u pacientov so základným ochorením srdca, s inými známymi rizikovými faktormi pre srdcové ochorenie, alebo pri predchádzajúcej cytotoxickej chemoterapii (pozri časť 4.8).

Následne je potrebné pacientov so známymi rizikovými faktormi starostlivo sledovať a je potrebné pokúsiť sa minimalizovať všetky modifikovateľné rizikové faktory (napr. fajčenie, vysoký krvný tlak a hyperlipidémiu).

Poruchy ciev

Irinotekán bol zriedkavo spájaný s tromboembolickými príhodami (pľúcna embólia, žilová trombóza a arteriálne tromboembolické ochorenie) u pacientov s niekoľkými rizikovými faktormi okrem základného nádoru.

Iné

Pozorovali sa zriedkavé prípady renálnej insuficiencie, hypotenzie alebo zlyhania obehovej sústavy u pacientov, ktorí boli dehydratovaní v súvislosti s hnačkou a/alebo vracaním alebo mali sepsu.

Antikoncepcia u žien vo fertilnom veku/u mužov:

Vzhľadom na možnosť genotoxicity odporúčte pacientkam vo fertilnom veku, aby počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke irinotekánu používali vysoko účinnú antikoncepciu. Vzhľadom na možnosť genotoxicity odporúčte pacientom s partnerkami vo fertilnom veku, aby počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke irinotekánu používali účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Dojčenie

Vzhľadom na možnosť vzniku nežiaducich reakcií u dojčených detí sa má dojčenie počas liečby irinotekánom prerušiť (pozri časti 4.3 a 4.6).

Súbežné podávanie irinotekánu s osilným inhibítorom (napr. ketokonazolom) alebo induktorom (napr. rifampicínomom, karbamazepínom, fenobarbitalom, fenytoínom, apalutamidom) CYP3A4 môže meniť metabolizmus irinotekánu a je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje 45 mg sorbitolu v každom ml koncentrátu. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú HFI. Lieky (obsahujúce fruktózu) podávané intravenózne môžu byť u osôb s HFI život ohrozujúce a nesmú byť v tejto populácii podávané, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie, ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Pred podaním tohto lieku sa musí u každého pacienta zistiť podrobná anamnéza so zameraním sa na HFI symptómy.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

Ľubovník bodkovaný: zníženie plazmatických hladín aktívneho metabolitu irinotekánu SN-38. V malej farmakokinetickej štúdii (n = 5), v ktorej sa irinotekán v dávke 350 mg/m² podával súbežne s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) v dávke 900 mg, sa pozoroval 42 % pokles plazmatických koncentrácií aktívneho metabolitu irinotekánu SN-38. V dôsledku toho sa ľubovník bodkovaný nemá podávať s irinotekánom.

Živé oslabené vakcíny (napr. vakcína proti žltej zimnici): riziko generalizovanej reakcie na vakcíny, s možnými fatálnymi následkami. Súbežné použitie je kontraindikované počas liečby irinotekánom a nasledujúcich 6 mesiacov po skončení chemoterapie. Môžu sa podať neživé alebo inaktivované vakcíny, hoci odpoveď na tieto vakcíny môže byť znížená.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

Súbežné podávanie irinotekánu spolu so silnými inhibítormi alebo induktormi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) môže meniť metabolizmus irinotekánu a je preto potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.4):

Silné induktory CYP3A4 a/alebo UGT1A1: (napr. rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín alebo apalutamid):

Riziko zníženia expozície irinotekánu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a zníženia farmakodynamických účinkov. Niekoľko štúdií preukázalo, že súbežné podávanie antikonvulzív indukujúcich CYP3A4 vedie k zníženej expozícii irinotekánu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a zníženiu farmakodynamických účinkov. Účinky týchto antikonvulzív sa prejavili znížením AUC SN-38 a SN-38G o 50 % alebo viac. Okrem toho indukcia enzýmov CYP3A4, zvýšená glukuronidácia a zvýšená biliárna exkrécia môžu hrať úlohu pri znižovaní expozície irinotekánu a jeho metabolitom. Navyše pre fenytoín: riziko exacerbácie kŕčov vyplývajúce zo zníženej absorpcie fenytoínu z tráviaceho traktu cytotoxickými liekmi.

Silné inhibítory CYP3A4: (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, inhibítory proteáz, klaritromycín, erytromycín, telitromycín):

Štúdia ukázala, že súbežné podávanie ketokonazolu viedlo k zníženiu AUC APC o 87 % a zvýšeniu AUC SN-38 o 109 % v porovnaní s irinotekánom podávaným samostatne.

UGT1A1 inhibítory: (napr. atazanavir, ketokonazol, regorafenib)

Riziko zvýšenej systémovej expozície SN-38, aktívnemu metabolitu irinotekánu. Lekári to majú vziať na vedomie, ak sa nedá vyhnúť použitiu tejto kombinácie.

Iné CYP3A4 inhibítory: (napr. crizotinib, idelalizib)

Riziko zvýšenej toxicity irinotekánu z dôvodu zníženého metabolizmu irinotekánu crizotinibom alebo idelalizibom.

Opatrnosť pri používaní

Antagonisty vitamínu K: zvýšené riziko hemorágie a trombotických udalostí pri nádorových ochoreniach. Ak sú indikované antagonisty vitamínu K, vyžaduje sa zvýšená frekvencia monitorovania INR (International Normalised Ratio).

Súbežné použitie, ktoré treba vziať do úvahy

Imunosupresíva: (napr. cyklosporín, takrolimus): neprimeraná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.

Neuromuskulárne blokátory: nie je možné vylúčiť interakcie medzi irinotekánom a neuromuskulárnymi blokátormi. Keďže Irinotecan Kabi má anticholinesterázovú aktivitu, lieky s anticholinesterázovou aktivitou môžu predlžovať neuromuskulárnu blokádu vyvolanú suxametoníom a môžu antagonizovať neuromuskulárnu blokádu vyvolanú nedepolarizujúcimi liečivami.

Iné kombinácie

5-fluóruracil/kyselina folínová: súbežné podávanie 5-fluóruracilu/kyseliny folínovej v kombinovanom režime nemení farmakokinetiku irinotekánu.

Bevacizumab: výsledky zo špecializovanej štúdie liekových interakcií preukázali, že bevacizumab nemá významný vplyv na farmakokinetiku irinotekánu a jeho aktívneho metabolitu SN-38. To však nevylučuje zvýšenie toxicity v dôsledku ich farmakologických vlastností.

Cetuximab: neexistuje dôkaz o vplyve cetuximabu na bezpečnostný profil irinotekánu alebo naopak.

Antineoplastické látky (vrátane flucytosínu ako prekursora 5-fluórouracilu):

Nežiaduce účinky irinotekánu, ako napríklad myelosupresia, sa môžu zhoršiť s inými antineoplastickými látkami s podobným profilom nežiaducich účinkov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia

Vzhľadom na možnosť genotoxicity odporúčte pacientkam vo fertilnom veku, aby počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke irinotekánu používali vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Vzhľadom na možnosť genotoxicity odporúčte pacientom s partnerkami vo fertilnom veku, aby počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke irinotekánu používali účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Dostupné údaje o používaní irinotekánu u gravidných žien sú obmedzené. Irinotekán preukázal embryotoxickú a teratogénitu u zvierat (pozri časť 5.3). Preto, na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku irinotekánu, sa irinotekán nesmie používať počas gravidity, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Ženy vo fertilnom veku nemajú začať liečbu irinotekánom, kým sa nevylúči gravidita. Ak je niektorému z partnerov podávaný irinotekán, je treba zabrániť počatiu.

Dojčenie

Dostupné údaje sú obmedzené, ale naznačujú, že irinotekán a jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby irinotekánom kvôli možným nežiaducim reakciám u dojčiat (pozri časti 4.3 a 4.4).

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku irinotekánu na fertilitu u ľudí. U zvierat boli zaznamenané

nežiaduce účinky irinotekánu na fertilitu potomkov (pozri časť 5.3). **Pred začatím liečby irinotekánom zvažte, či by ste nemali pacientkam a pacientom odporúčať, aby si nechali zmraziť vajíčka alebo spermie.**

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Irinotecan Kabi má stredne silný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti musia byť upozornení na možné závraty alebo poruchy videnia, ku ktorým môže dôjsť v priebehu 24 hodín po podávaní Irinotecanu Kabi, je potrebné ich upozorniť aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, ak sa tieto príznaky objavia.

4.8 Nežiaduce účinky

KLINICKÉ ŠTÚDIE

Rozsiahle údaje o nežiaducich reakciách sa zhromaždili zo štúdií metastatického kolorektálneho karcinómu; frekvencie sú uvedené nižšie. Predpokladá sa, že nežiaduce reakcie pri iných indikáciách sú podobné ako tie pri kolorektálnom karcinóme.

Medzi najčastejšie ($\geq 1/10$), dávku limitujúce nežiaduce reakcie irinotekánu patria oneskorená hnačka (vyskytuje sa viac ako 24 hodín po podaní) a poruchy krvi, vrátane neutropénie, anémie a trombocytopenie.

Toxickým účinkom, limitujúcim dávku je neutropénia. Neutropénia bola reverzibilná a nie kumulatívna; medián času dosiahnutia najnižších hodnôt bol 8 dní v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe.

Veľmi často bol pozorovaný prechodný závažný akútny cholinergný syndróm. Hlavné príznaky boli definované ako skorá hnačka a rôzne iné príznaky ako bolesť brucha, potenie, myóza a nadmerné slinenie vyskytujúce sa počas alebo v priebehu prvých 24 hodín po infúzii irinotekánu. Tieto príznaky vymiznú po podaní atropínu (pozri časť 4.4).

MONOTERAPIA

Nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sa považujú za možné alebo pravdepodobne súvisiace s podávaním irinotekánu, boli hlásené u 765 pacientov pri odporúčanej dávke 350 mg/m² v monoterapii. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Nežiaduce reakcie hlásené s irinotekánom v monoterapii (350 mg/m ² v 3-týždňovom režime)		
Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Kategória frekvencie	Uprednostňovaný termín
Infekcie a nákazy	časté	infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	neutropénia
	veľmi časté	anémia
	časté	trombocytopenia
	časté	febrilná neutropénia
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	veľmi časté	cholinergný syndróm
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka
	veľmi časté	vracanie
	veľmi časté	nevoľnosť
	veľmi časté	bolesť brucha
	časté	zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	alopécia (reverzibilná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste	veľmi časté	zápal sliznice

podania	veľmi časté	horúčka
	veľmi časté	asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi
	časté	zvýšené hladiny transamináz (ALT a AST)
	časté	zvýšená hladina bilirubínu v krvi
	časté	zvýšená hladina alkalickkej fosfatázy v krvi

Opis vybraných nežiaducich reakcií (monoterapia)

Závažná hnačka bola pozorovaná u 20 % pacientov, ktorí sa riadili odporúčaniami na zvládnutie hnačky. Z hodnotiteľných liečebných cyklov bola závažná hnačka pozorovaná u 14 %. Medián času výskytu prvej tekutej stolice bol 5 dní po infúzii irinotekánu.

Nevolnosť a vracanie boli závažné u približne 10 % pacientov liečených antiemetikami.

Zápcha bola pozorovaná u menej ako 10 % pacientov.

Neutropénia bola pozorovaná u 78,7 % pacientov a bola závažná (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³) u 22,6 % pacientov. Z hodnotiteľných liečebných cyklov 18 % malo počet neutrofilov nižší ako 1 000 buniek/mm³, vrátane 7,6 % s počtom neutrofilov < 500 buniek/mm³. K úplnému zotaveniu zvyčajne došlo do 22. dňa.

Febrilná neutropénia bola hlásená u 6,2 % pacientov a v 1,7 % cyklov.

Infekcia sa vyskytla u približne 10,3 % pacientov (2,5 % cyklov) a bola spojená so závažnou neutropéniou u približne 5,3 % pacientov (1,1 % cyklov) a viedla k úmrtiu v 2 prípadoch.

Anémia bola hlásená u približne 58,7 % pacientov (8 % s hemoglobínom < 8 g/dl a 0,9 % s hemoglobínom < 6,5 g/dl).

Trombocytopenia (< 100 000 buniek/mm³) bola pozorovaná u 7,4 % pacientov a v 1,8 % cyklov, pričom u 0,9 % pacientov a v 0,2 % cyklov bol počet krvných doštičiek ≤ 50 000 buniek/mm³. Takmer u všetkých pacientov došlo k úprave do 22. dňa.

Akútny cholinergný syndróm Závažný prechodný akútny cholinergný syndróm bol pozorovaný u 9 % pacientov liečených v monoterapii.

Asténia bola závažná u menej ako 10 % pacientov liečených v monoterapii. Kauzálny vzťah s irinotekánom nebol jednoznačne preukázaný.

Pyrexia bez prítomnosti infekcie a bez súčasnej závažnej neutropénie sa vyskytla u 12 % pacientov liečených v monoterapii.

Laboratórne vyšetrenia Prechodné a mierne až stredné zvýšenie sérových hladín transamináz, alkalickkej fosfatázy alebo bilirubínu bolo pozorované u 9,2 %, 8,1 % a 1,8 % pacientov, v uvedenom poradí, bez prítomnosti progresívnych pečenných metastáz.

Prechodné a mierne až stredné zvýšenie sérových hladín kreatinínu bolo pozorované u 7,3 % pacientov.

KOMBINOVANÁ LIEČBA

Nežiaduce reakcie podrobne popísané v tejto časti sa týkajú irinotekánu.

Neexistuje žiadny dôkaz, že bezpečnostný profil irinotekánu je ovplyvnený cetuximabom alebo

naopak. V kombinácii s cetuximabom boli zaznamenané ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa očakávali pri cetuximabe (ako akneiformná dermatitída u 88 %). Informácie o nežiaducich reakciách pri irinotekáne v kombinácii s cetuximabom tiež nájdete v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených kapecitabínom v kombinácii s irinotekánom, okrem tých, ktoré boli pozorované v monoterapii s kapecitabínom alebo nežiaducich reakcií pozorovaných s vyššou frekvenciou v porovnaní s monoterapiou kapecitabínom zahŕňajú: *veľmi časté, všetky stupne nežiaducich liekových reakcií*: trombóza/embólia; *časté, všetky stupne nežiaducich liekových reakcií*: hypersenzitivita, ischémia/infarkt myokardu; *časté, nežiaduce liekové reakcie 3. a 4. stupňa*: febrilná neutropénia. Úplné informácie o nežiaducich reakciách kapecitabínu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Nežiaduce liekové reakcie 3. a 4. stupňa hlásené u pacientov liečených kapecitabínom v kombinácii s irinotekánom a bevacizumabom, okrem tých, ktoré boli pozorované v monoterapii s kapecitabínom alebo nežiaducich reakcií pozorovaných s vyššou frekvenciou v porovnaní s monoterapiou kapecitabínom zahŕňajú: *časté, nežiaduce liekové reakcie 3. a 4. stupňa*: neutropénia, trombóza/embólia, hypertenzia a ischémia/infarkt myokardu. Úplné informácie o nežiaducich reakciách kapecitabínu a bevacizumabu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností liekov.

Hypertenzia 3. stupňa bola hlavným významným rizikom spojeným s pridaním bevacizumabu k bolusu irinotekánu/5-FU/FA. Okrem toho došlo k miernemu zvýšeniu nežiaducich účinkov 3./4. stupňa pri chemoterapii, ako je hnačka a leukopénia s týmto režimom v porovnaní s pacientmi liečenými samostatne bolusom irinotekánu/5-FU/FA. Ďalšie informácie o nežiaducich reakciách v kombinácii s bevacizumabom sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Irinotekán bol skúmaný v kombinácii s 5-FU a FA pri metastatickom kolorektálnom karcinóme.

Bezpečnostné údaje o nežiaducich reakciách z klinických štúdií preukazujú veľmi často pozorovaný stupeň 3 alebo 4 podľa kritérií NCI, možno alebo pravdepodobne súvisiacich nežiaducich účinkov v triedach orgánových systémov podľa MedDRA - poruchy krvi a lymfatického systému, gastrointestinálne poruchy a poruchy kože a podkožného tkaniva.

Nasledujúce nežiaduce reakcie považované za možné alebo pravdepodobne súvisiace s podávaním irinotekánu boli hlásené u 145 pacientov liečených irinotekánom v kombinovanej liečbe s 5-FU/FA v 2-týždňovom režime v odporúčanej dávke 180 mg/m².

Nežiaduce reakcie hlásené s irinotekánom v kombinovanej liečbe (180 mg/m² v 2-týždňovom režime)		
Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Kategória frekvencie	Uprednostňovaný termín
Infekcie a nákazy	časté	infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	trombocytopénia
	veľmi časté	neutropénia
	veľmi časté	anémia
	časté	febrilná neutropénia
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	veľmi časté	cholinergný syndróm
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka
	veľmi časté	vracanie
	veľmi časté	nevoľnosť
	časté	bolesť brucha
	časté	zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	alopécia (reverzibilná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	zápal sliznice
	veľmi časté	asténia

	časté	pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšenie hladiny transamináz (ALT a AST)
	veľmi časté	zvýšená hladina bilirubínu v krvi
	veľmi časté	zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi

Opis vybraných nežiaducich reakcií (kombinovaná liečba)

Závažná hnačka bola pozorovaná u 13,1 % pacientov, ktorí sa riadili odporúčaniami na zvládnutie hnačky. Z hodnotiteľných cyklov bola závažná hnačka pozorovaná v 3,9 %.

Bol pozorovaný nižší výskyt závažnej **nevoľnosti a vracania** (nevoľnosť u 2,1 % pacientov a vracanie u 2,8 % pacientov).

Zápcha súvisiaca s irinotekánom a/alebo loperamidom bola pozorovaná u 3,4 % pacientov.

Neutropénia bola pozorovaná u 82,5 % pacientov a bola závažná (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³) u 9,8 % pacientov. Z hodnotiteľných cyklov 67,3 % malo počet neutrofilov nižší ako 1 000 buniek/mm³, vrátane 2,7 % s počtom neutrofilov < 500 buniek/mm³. Úplná úprava sa zvyčajne dosiahla do 7 – 8 dní.

Febrilná neutropénia sa hlásila u 3,4 % pacientov a v 0,9 % cykloch.

Infekcie sa vyskytli u približne 2 % pacientov (0,5 % cyklov) a boli spojené so závažnou neutropéniou u približne 2,1 % pacientov (0,5 % cyklov) a viedli k úmrtiu v 1 prípade.

Anémia bola hlásená u 97,2 % pacientov (2,1 % s hemoglobínom < 8 g/dl).

Trombocytopénia (< 100 000 buniek/mm³) bola pozorovaná u 32,6 % pacientov a 21,8 % cyklov. Nebola pozorovaná žiadna závažná trombocytopénia (< 50 000 buniek/mm³).

Akútny cholinergný syndróm Závažný prechodný akútny cholinergný syndróm bol pozorovaný u 1,4 % pacientov liečených v kombinovanej liečbe.

Asténia bola závažná u 6,2 % pacientov liečených v kombinovanej liečbe. Kauzálny vzťah s irinotekánom nebol jednoznačne preukázaný.

Pyrexia bez prítomnosti infekcie a bez súčasnej závažnej neutropénie sa vyskytla u 6,2 % pacientov liečených v kombinovanej liečbe.

Laboratórne vyšetrenia

Pozorovali sa prechodné zvýšenia sérových hladín (1. a 2. stupňa) buď ALT (u 15 % pacientov), AST (u 11 % pacientov), alkalickéj fosfatázy (u 11 % pacientov), alebo bilirubínu (u 10 % pacientov) bez prítomnosti progresívnej metastázy v pečeni. Prechodné zvýšenie 3. stupňa bolo pozorované v prípade ALT u 0 %, AST u 0 %, alkalickéj fosfatázy u 0 % a bilirubínu u 1 % pacientov. 4. stupeň sa nepozoroval.

Veľmi zriedkavo sa zaznamenali zvýšenia hladín amylázy a/alebo lipázy.

Zaznamenali sa zriedkavé prípady hypokaliémie a hyponatriémie väčšinou súvisiace s hnačkou a vracaním.

INÉ NEŽIADUCE UDALOSTI HLÁSENÉ Z KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ S IRINOTEKÁNOM V TÝŽDŇOVOM LIEČEBNOM REŽIME

Nasledujúce ďalšie udalosti súvisiace s liekom boli hlásené v klinických štúdiách s irinotekánom: bolesť, sepsa, rektálna porucha, gastrointestinálna monilióza, hypomagneziémia, vyrážky, kožné prejavy, poruchy chôdze, zmätenosť, bolesť hlavy, synkopa, sčervenanie, bradykardia, infekcia močových ciest, bolesť prsníkov, zvýšenie gamaglutamyltranspeptidázy, extravazácia a syndróm z rozpadu nádoru, kardiovaskulárne poruchy (angina pectoris, zástava srdca, infarkt myokardu, ischémia myokardu, porucha periférnych ciev, porucha ciev) a tromboembolické udalosti (arteriálna trombóza, mozgový infarkt, cievna mozgová príhoda, hlbková žilová trombóza, embólia končatín, pľúcna embólia, tromboflebitída, trombóza a náhla smrť) (pozri časť 4.4).

SLEDOVANIE LIEKU PO UVEDENÍ NA TRH

Frekvencie po uvedení lieku na trh nie sú známe (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Uprednostňovaný termín
Infekcie a nákazy	- pseudomembranózna kolitída, ktorá sa potvrdila bakteriologicky (<i>Clostridium difficile</i>) - sepsa - plesňové infekcie* - vírusové infekcie†
Poruchy krvi a lymfatického systému	- trombocytopénia s antikoagulačnými protilátkami
Poruchy imunitného systému	- hypersenzitivita - anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	- dehydratácia (spôsobená hnačkou a vracaním) - hypovolémia
Poruchy nervového systému	- zvyčajne prechodná porucha reči, v niektorých prípadoch sa táto udalosť spájala s cholinergným syndrómom pozorovaným počas alebo krátko po infúzii irinotekánu - parestézia - samovoľné svalové kontrakcie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	- hypertenzia (počas alebo po infúzii) - zlyhanie obehového systému‡
Poruchy ciev	- hypotenzia‡
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	- intersticiálna pľúcna choroba prejavujúca sa ako pľúcne infiltráty je menej častá počas terapie irinotekánom; boli hlásené skoré príznaky ako dyspnoe (pozri časť 4.4) - dyspnoe (pozri časť 4.4) - čkanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	- nepriechodnosť čriev - ileus: boli tiež hlásené prípady ilea bez predchádzajúcej kolitídy - megakolón - gastrointestinálne krvácanie - kolitída: v niektorých prípadoch boli s kolitídou spojené komplikácie ako ulcerácia, krvácanie, ileus alebo infekcia - tyflitída - ischemická kolitída - ulcerózna kolitída - symptomatické alebo asymptomatické zvýšenie hladín pankreatických enzýmov - črevná perforácia
Poruchy pečene a žlčových ciest	- steatohepatitída - steatóza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	- kožná reakcia

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	- kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest	- porucha funkcie obličiek a akútne zlyhanie obličiek, zvyčajne u pacientov s infekciou a/alebo so zníženým objemom telesných tekutín pri ťažkej gastrointestinálnej toxicite [‡] - renálna insuficiencia [‡]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	- reakcia v mieste podania
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	- zvýšenie amylázy - zvýšenie lipázy - hypokaliémia - hyponatriémia zvyčajne spájaná s hnačkou a vracaním - veľmi zriedkavo bolo hlásené zvýšenie transamináz (napr. AST a ALT) bez prítomnosti progresívnych pečenejových metastáz
* napr. pneumónia vyvolaná <i>Pneumocystis jirovecii</i>, bronchopulmonálna aspergilóza, systémová kandidóza. † napr. Herpes zoster, influenza, reaktivácia hepatitídy B, cytomegalovírusová kolitída. ‡ Zriedkavo sa vyskytujúce prípady renálnej insuficiencie, hypotenzie alebo zlyhania obehového systému boli pozorované u pacientov, ktorí prekonali epizódy dehydratácie spojené s hnačkou a/alebo vracaním alebo sepsu.	

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 PredávkovaniePríznaky

Predávkovania boli hlásené pri dávkach až do približne dvojnásobku odporúčanej terapeutickej dávky, čo môže byť smrteľné. Najvýznamnejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závažná neutropénia a závažná hnačka.

Liečba

Nie je známe žiadne antidotum Irinotecanu Kabi. Má sa zaistiť maximálna podporná starostlivosť, aby sa zabránilo dehydratácii v dôsledku hnačky a liečiť všetky infekčné komplikácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítor topoizomerázy I, ATC kód: L01CE02

Mechanizmus účinku**Experimentálne údaje:**

Irinotekán je semisyntetický derivát kamptotecínu. Je to antineoplastická látka, ktorá pôsobí ako špecifický inhibítor DNA topoizomerázy I. Metabolizuje sa karboxylesterázou vo väčšine tkanív na SN-38, o ktorom sa zistilo, že je aktívnejší ako irinotekán v purifikovanej topoizomeráze I a viac cytotoxický voči niekoľkým nádorovým bunkovým líniam u myši a ľudí. Inhibícia DNA topoizomerázy I irinotekánom alebo SN-38 spôsobuje jednovláknové lézie DNA, ktoré blokujú replikačnú vidlicu DNA a sú zodpovedné za cytotoxicitu. Zistilo sa, že táto cytotoxická aktivita je

závislá na čase a špecifická pre S-fázu.

In vitro, P-glykoproteín MDR nerozozná jednoznačne irinotekán a SN-38 a vykazuje cytotoxickú aktivitu proti bunkovým líniam rezistentným na doxorubicín a vinblastín.

Okrem toho, má irinotekán široký protinádorový účinok *in vivo* proti myším modelom nádorov (P03 adenokarcinóm pankreatického vývodu, MA16/C adenokarcinóm prsníka, C38 a C51 adenokarcinómy hrubého čreva) a proti ľudským xenoimplantátom (Co-4 adenokarcinóm hrubého čreva, Mx-1 adenokarcinóm prsníka, ST-15 a SC-16 adenokarcinómy žalúdka). Irinotekán tiež účinkuje na nádory exprimujúce P-glykoproteín MDR (P388 leukémia rezistentná na vinkristín a doxorubicín).

Okrem protinádorového účinku irinotekánu je najdôležitejším farmakologickým účinkom irinotekánu inhibícia acetylcholinesterázy.

Klinické údaje:

V kombinovanej terapii v prvej línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu

V kombinovanej terapii s kyselinou folínovou a 5-fluóruracilom

Štúdia fázy III bola uskutočnená u 385 pacientov so zatiaľ neliečeným metastatickým kolorektálnym karcinómom s buď 2-týždňovým liečebným režimom (pozri časť 4.2) alebo týždenným liečebným režimom. Pri každom 2-týždňovom režime bol v deň 1 podávaný irinotekán v dávke 180 mg/m² raz za 2 týždne a po ňom nasledovala infúzia kyseliny folínovej (200 mg/m² v priebehu 2 hodín intravenóznou infúziou) a 5-fluóruracilu (400 mg/m² intravenózne ako bolus, po ktorom nasledovala intravenózna infúzia 600 mg/m² v priebehu 22 hodín). V deň 2 sa v rovnakých dávkach a dávkovacích režimoch podala kyselina folínová a 5-fluóruracil. Pri 1-týždňovom dávkovacom režime po irinotekáne 80 mg/m² sa podala kyselina folínová (500 mg/m² 2-hodinová intravenózna infúzia) a po nej 5-fluóruracil (2 300 mg/m² 24-hodinová intravenózna infúzia) po dobu 6 týždňov.

V štúdii s kombinovanou liečbou sa skúšali 2 hore opísané režimy a účinnosť irinotekánu bola hodnotená u 198 pacientov:

	Kombinované režimy (n = 198)		1-týždenný režim (n = 50)		2-týždenný režim (n = 148)	
	Irinotekán +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekán +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekán +5-FU/FA	5-FU/FA
Miera odpovede (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-hodnota	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Medián času do progresie (mesiace)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-hodnota	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Medián trvania odpovede (mesiace)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-hodnota	NS		p = 0,043		NS	
Medián trvania odpovede a stabilizácie (mesiace)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-hodnota	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Medián času do zlyhania liečby (mesiace)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0

p-hodnota	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Medián prežívania (mesiace)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-hodnota	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5-FU: 5-fluóruracil

FA: kyselina folínová

NS: nevýznamné

*: Analýza populácie podľa protokolu

V týždennom režime bol výskyt závažnej hnačky 44,4 % u pacientov liečených irinotekánom v kombinácii s 5-FU/FA a 25,6 % u pacientov liečených len s 5-FU/FA. Výskyt závažnej neutropénie (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³) bol 5,8 % u pacientov liečených irinotekánom v kombinácii s 5-FU/FA a 2,4 % u pacientov liečených len samotným 5-FU/FA.

Okrem toho, medián času do definitívneho zhoršenia výkonnostného stavu bol značne dlhší v skupine, ktorá dostávala irinotekán v kombinácii s 5-FU/FA ako v skupine, ktorá dostávala len 5-FU/FA (p = 0,046).

Kvalita života bola zhodnotená v tejto štúdii fázy III pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30.

V skupine liečenej irinotekánom sa definitívne zhoršenie výkonnostného stavu vyskytovalo konštantne neskôr. Vývoj celkového zdravotného stavu/kvality života bol mierne lepší v skupine s kombinovanou liečbou s irinotekánom, aj keď nie významne, čo poukazuje na to, že účinnosť irinotekánu v kombinovanej liečbe možno dosiahnuť bez ovplyvnenia kvality života.

V kombinácii s bevacizumabom

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III s aktívnou kontrolou hodnotila bevacizumab v kombinácii s irinotekánom/5-FU/FA v prvej línii liečby metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka (štúdia AVF2107g). Pridanie bevacizumabu ku kombinácii irinotekán/5-FU/FA viedlo k štatisticky signifikantnému predĺženiu celkového prežívania. Klinický prínos hodnotený celkovým prežívaním bol pozorovaný vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov, vrátane tých, ktoré boli definované vekom, pohlavím, výkonnostným stavom, lokalizáciou primárneho nádoru, počtom postihnutých orgánov a trvaním metastatického ochorenia. Pozri tiež v súhrne charakteristických vlastností lieku bevacizumab. Výsledky účinnosti zo štúdie AVF2107g sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke.

	AVF2107g	
	Skupina 1 irinotekán/5-FU/FA + placebo	Skupina 2 irinotekán/5-FU/FA + Avastin^a
Počet pacientov	411	402
Celkové prežívanie		
Medián času (mesiace)	15,6	20,3
95% interval spoľahlivosti	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard Ratio ^b		0,660
p-hodnota		0,00004
Prežívanie bez progresie		
Medián času (mesiace)	6,2	10,6
Hazard Ratio		0,54
p-hodnota		< 0,0001
Celková miera odpovede		
Miera (%)	34,8	44,8
95% IS	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-hodnota		0,0036
Trvanie odpovede		

Medián času (mesiace)	7,1	10,4
25 – 75 percentil (mesiace)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg, každé 2 týždne^b V porovnaní s kontrolnou skupinou**V kombinácii s cetuximabom**

EMR 62 202-013: Táto randomizovaná štúdia u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u ktorých predtým neprebehla liečba metastatického ochorenia, porovnávala kombináciu cetuximabu a irinotekánu plus infúzia 5-fluóruracilu/kyseliny folínovej (5-FU/FA) (599 pacientov) s rovnakou chemoterapiou podávanou samostatne (599 pacientov). Podiel pacientov s nádormi s génom KRAS divokého typu v populácii pacientov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť stav génu bol 64 %.

Údaje o účinnosti z tejto štúdie sú zhrnuté v nasledovnej tabuľke:

	Celková populácia		Populácia s génom KRAS divokého typu	
Premenná/statistika	Cetuximab plus FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI (n = 599)	Cetuximab plus FOLFIRI (n = 172)	FOLFIRI (n = 176)
ORR				
% (95% IS)	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-hodnota	0,0038		0,0025	
PFS				
Hazard Ratio (95% IS)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-hodnota	0,0479		0,0167	

IS = interval spoľahlivosti, FOLFIRI = irinotekán plus infúzia 5-FU/FA, ORR = miera objektívnej odpovede (pacienti s úplnou alebo čiastočnou odpoveďou), PFS = čas prežívania bez progresie

V kombinácii s kapecitabínom

Údaje z randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy III (CAIRO) podporujú použitie kapecitabínu v úvodnej dávke 1 000 mg/m² po dobu 2 týždňov každé 3 týždne v kombinácii s irinotekánom ako liečbu prvej línie u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. Osemstodvadsať (820) pacientov bolo randomizovaných buď na sekvenčnú liečbu (n = 410) alebo kombinovanú liečbu (n = 410). Sekvenčná liečba pozostávala z liečby kapecitabínom v prvej línii (1 250 mg/m² dvakrát denne po dobu 14 dní), irinotekánom v druhej línii (350 mg/m² v 1. deň) a kombináciou kapecitabínu (1 000 mg/m² dvakrát denne po dobu 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m² v 1. deň) v tretej línii. Kombinovaná liečba pozostávala z liečby kapecitabínom v prvej línii (1 000 mg/m² dvakrát denne po dobu 14 dní) kombinovaná s irinotekánom (250 mg/m² v 1. deň) (XELIRI) a v druhej línii s kapecitabínom (1 000 mg/m² dvakrát denne po dobu 14 dní) a oxaliplatinou (130 mg/m² v 1. deň). Všetky liečebné cykly sa podávali v intervaloch 3 týždňov. Pri liečbe v prvej línii bol medián prežívania bez progresie v populácii so zámerom liečby (intent-to-treat population) 5,8 mesiacov (95 % interval spoľahlivosti; 5,1 až 6,2 mesiacov) pre kapecitabín v monoterapii a 7,8 mesiacov (95 % interval spoľahlivosti, 7,0 až 8,3 mesiacov) pre XELIRI (p = 0,0002).

Údaje z predbežnej analýzy multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie fázy II (AIO KKR 0604) podporujú použitie kapecitabínu v úvodnej dávke 800 mg/m² po dobu 2 týždňov každé 3 týždne v kombinácii s irinotekánom a bevacizumabom v liečbe prvej línie u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. Skupina stopätnástich (115) pacientov bola randomizovaná na liečbu kapecitabínom v kombinácii s irinotekánom (XELIRI) a bevacizumabom: kapecitabín (800 mg/m² dvakrát denne po dobu 2 týždňov, nasleduje 7 dní bez liečby), irinotekán (200 mg/m² vo forme 30 minútovej infúzie v 1. deň každé 3 týždne) a bevacizumab (7,5 mg/kg vo forme 30 – 90 minútovej infúzie v 1. deň každé 3 týždne); celkovo 118 pacientov bolo randomizovaných na liečbu kapecitabínom v kombinácii s oxaliplatinou a bevacizumabom: kapecitabín (1 000 mg/m² dvakrát denne po dobu 2 týždňov, nasleduje 7 dní bez liečby), oxaliplatina (130 mg/m² vo forme 2 hodinovej

infúzie v 1. deň každé 3 týždne) a bevacizumab (7,5 mg/kg vo forme 30 – 90 minútovej infúzie v 1. deň každé 3 týždne). Prežívanie bez progresie 6 mesiacov po liečbe bolo v populácii so zámerom liečby 80 % (XELIRI plus bevacizumab) oproti 74 % (XELOX plus bevacizumab). Celková miera odpovede (úplná odpoveď plus čiastočná odpoveď) bola 45 % (XELOX plus bevacizumab) oproti 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

V monoterapii v druhej línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu:

Do klinických štúdií fázy II/III bolo zaradených viac ako 980 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom s dávkovaním každé 3 týždne, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba 5-FU. Účinnosť irinotekánu sa sledovala u 765 pacientov s potvrdenou progresiou pri liečbe 5-FU v dobe zaradenia do štúdie.

	Fázy III					
	Irinotekán oproti podpornej liečbe			Irinotekán oproti 5-FU		
	irinotekán n = 183	podporná liečba n = 90	p-hodnoty	irinotekán n = 127	5-FU N = 129	p-hodnoty
Prežívanie bez progresie po 6 mesiacoch (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p = 0,03
Prežívanie po 12 mesiacoch (%)	36,2*	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p = 0,0351
Medián prežívania (mesiace)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

NA = nie je aplikovateľné

*Štatisticky signifikantný rozdiel

V klinických štúdiách fázy II u 455 pacientov s trojtýždňovým dávkovacím režimom bolo prežívanie bez progresie po 6 mesiacoch 30 % a medián prežívania bol 9 mesiacov. Medián času do progresie bol 18 mesiacov.

Ďalej bolo do nekomparatívnych štúdií fázy II zaradených 304 pacientov liečených týždňovým dávkovacím režimom s dávkami 125 mg/m² podávanými ako intravenózna infúzia trvajúca 90 minút počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasledovala dvojtýždňová prestávka. V týchto štúdiách bol medián času do progresie 17 týždňov a medián prežívania 10 mesiacov. Podobný bezpečnostný profil sa pozoroval pri týždňovom dávkovacom režime u 193 pacientov pri počiatočnej dávke 125 mg/m² v porovnaní s trojtýždňovým dávkovacím režimom. Medián času do objavenia sa prvej tekutej stolice bol 11. deň.

V kombinácii s cetuximabom po zlyhaní cytotoxikkej terapie zahrňujúcej irinotekán

Účinnosť kombinácie cetuximabu s irinotekánom bola sledovaná v dvoch klinických štúdiách. Celkový počet 356 pacientov s kolorektálnym karcinómom exprimujúcim EGFR, u ktorých nedávna cytotoxická liečba obsahujúca irinotekán zlyhala, a ktorí mali výkonnostný stav podľa Karnofského minimálne 60, ale z ktorých väčšina mala výkonnostný stav podľa Karnofského ≥ 80 , dostával kombinovanú liečbu.

EMR 62 202-007: Táto randomizovaná štúdia porovnávala kombináciu cetuximabu a irinotekánu (218 pacientov) s monoterapiou cetuximabom (111 pacientov).

IMCL CP02-9923: Táto otvorená štúdia s jednou skupinou sledovala kombinovanú liečbu u 138 pacientov.

Údaje o účinnosti z týchto štúdií sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke:

Podľa účinnosti E tyent štúdií sa zhrnute v nižšie uvedenej tabuľke:									
Štúdiá	N	ORR		DCR		PFS (mesiace)		OS (mesiace)	
		n (%)	95 % IS	n (%)	95% IS	Medián	95 % IS	Medián	95 % IS
Cetuximab + irinotekán									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCLCP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuximab									
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

IS = interval spoľahlivosti, DCR = (disease control rate) miera kontroly ochorenia (pacienti s úplnou odpoveďou, čiastočnou odpoveďou, alebo stabilizovaným ochorením v trvaní aspoň 6 týždňov), ORR = (objective response rate) miera objektívnej odpovede (pacienti s úplnou alebo čiastočnou odpoveďou), OS = (overall survival time) čas celkového prežívania, PFS = (progression-free survival) prežívanie bez progresie.

Účinnosť kombinácie cetuximabu s irinotekánom bola lepšia v porovnaní s účinnosťou cetuximabu v monoterapii z hľadiska miery objektívnej odpovede (ORR), miery kontroly ochorenia (DCR) a prežívania bez progresie (PFS). V randomizovanej štúdii sa nedokázali žiadne účinky na celkové prežívanie (hazard ratio 0,91, $p = 0,48$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Na konci infúzie pri odporúčanej dávke 350 mg/m² bola priemerná maximálna plazmatická koncentrácia irinotekánu 7,7 µg/ml a SN-38 56 ng/ml a priemerné hodnoty plochy pod krivkou (AUC) boli 34 µg.h/ml pre irinotekán a 451 ng.h/ml pre SN-38. Veľká interindividuálna variabilita farmakokinetických parametrov sa zvyčajne pozorovala pri SN-38.

Distribúcia

V štúdii fázy I so 60 pacientmi s dávkovaním 100 až 750 mg/m² každé 3 týždne 30-minútovou intravenóznou infúziou bol distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}): 157 l/m².

Väzba irinotekánu na plazmatické bielkoviny *in vitro* bola približne 65 % a SN-38 95 %.

Biotransformácia

Štúdie hmotnostnej rovnováhy (*mass balance*) a metabolizmu s liekom značeným ¹⁴C ukázali, že viac ako 50 % intravenózne podanej dávky irinotekánu sa vylučuje v nezmenenej forme, z toho 33 % stolicou, hlavne žlčou a 22 % močom.

Sú dve cesty metabolizmu, každou z nich sa metabolizuje aspoň 12 % dávky:

- Hydrolýza karboxylesterázou na aktívny metabolit SN-38. SN-38 sa eliminuje prevažne glukuronidáciou a ďalej žľovou a renálnou exkréciou (menej ako 0,5 % dávky irinotekánu). SN-38-glukuronid sa následne pravdepodobne hydrolyzuje v črevách.
- Enzymatické oxidácie závislé od cytochrómu P450 3A vedú k otvoreniu vonkajšieho piperidínového kruhu a tvorbe APC (derivát kyseliny aminopentánovej) a NPC (primárny aminoderivát) (pozri časť 4.5).

V plazme prevažuje nezmenený irinotekán, za ním nasleduje APC, SN-38-glukuronid a SN-38. Iba SN-38 má významnú cytotoxickú aktivitu.

Eliminácia

Pri hodnotení 60 pacientov v štúdií fázy I s dávkovacím režimom irinotekánu 100 mg/m² až 750 mg/m² vo forme 30 minútovej intravenózne infúzie raz za 3 týždne, vykazoval irinotekán dvoj- alebo trojfázový profil eliminácie. Priemerný plazmatický klírens bol 15 l/h/m². Priemerný plazmatický polčas prvej fázy trojfázového modelu bol 12 minút, druhej fázy 2,5 hodín a polčas terminálnej fázy bol 14,2 hodín. Preukázalo sa, že SN-38 má dvojfázový profil eliminácie s priemerným polčasom terminálnej eliminácie 13,8 hodín.

U pacientov s bilirubinémiou v rozmedzí 1,5 až 3-násobku hornej hranice normálu je klírens irinotekánu znížený asi o 40 %. U týchto pacientov dávka irinotekánu 200 mg/m² spôsobuje plazmatickú expozíciu lieku, ktorá je porovnateľná s expozíciou pozorovanou pri dávke 350 mg/m² u pacientov s karcinómom s normálnymi hepatálnymi parametrami.

Linearita/nelinearita

V skúšaní fázy II sa uskutočnili populačné farmakokinetické analýzy irinotekánu u 148 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí boli liečení rôznymi režimami a rôznymi dávkami. Farmakokinetické parametre určené trojkompartimentovým modelom boli podobné ako parametre pozorované v štúdiách fázy I. Všetky štúdie preukázali, že expozícia irinotekánu (CPT-11) a SN-38 sa zvyšuje úmerne s podanou dávkou CPT-11; ich farmakokinetiky nezávisia od počtu predchádzajúcich cyklov a režimu podávania dávok.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Intenzita hlavných príznakov toxicity spojených s Irinotecanom Kabi (napr. leukoneutropénia a hnačka) súvisí s expozíciou (AUC) východiskovej látky a metabolitu SN-38. Pri monoterapii sa pozorovali významné korelácie medzi hematologickou toxicitou (pokles počtu bielych krviniek a neutrofilov na najnižšiu hodnotu) alebo intenzitou hnačky a hodnotami AUC irinotekánu aj metabolitu SN-38.

Pacienti so zníženou aktivitou UGT1A1:

Uridíndifosfát-glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1) sa podieľa na metabolickej deaktivácii aktívneho metabolitu irinotekánu SN-38 na neaktívny SN-38 glukuronid (SN-38G). Gén UGT1A1 je vysoko polymorfný, čo má za následok individuálnu variabilitu v kapacite metabolizmu. Špecifické variácie génu UGT1A1 zahŕňajú polymorfizmus v promotorovej oblasti známy ako variant UGT1A1*28 a variant UGT1A1*6. Tieto varianty a ďalšie kongenitálne poruchy expresie UGT1A1 (ako sú Gilbertov syndróm a Criglerov-Najjarov syndróm) sa spájajú so zníženou aktivitou tohto enzýmu.

Pacienti, ktorí sú pomalými metabolizátormi UGT1A1 (napr. homozygotní pre varianty UGT1A1*28 alebo *6), sú vystavení zvýšenému riziku závažných nežiaducich reakcií, ako je neutropénia a hnačka po podaní irinotekánu v dôsledku akumulácie SN-38. Podľa údajov z niekoľkých metaanalýz je riziko vyššie u pacientov užívajúcich irinotekán v dávkach > 180 mg/m² (pozri časť 4.4).

Na identifikáciu pacientov so zvýšeným rizikom závažnej neutropénie a hnačky sa môže použiť genotypizácia UGT1A1. Homozygotný UGT1A1*28 sa vyskytuje s frekvenciou 8 – 20 % v európskej, africkej, blízkovýchodnej a latinskoamerickej populácii. Variant *6 v týchto populáciách takmer chýba. Vo východoázijskej populácii je frekvencia *28/*28 približne 1 – 4 %, 3 – 8 % pre *6/*28 a 2 – 6 % pre *6/*6. V populácii strednej a južnej Ázie je frekvencia *28/*28 približne 17 %, 4 % pre *6/*28 a 0,2 % pre *6/*6.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Irinotekán a SN-38 sa preukázali mutagénne *in vitro* v teste chromozomálnych aberácií na bunkách CHO, ako aj v *in vivo* mikronukleových testoch na myšiach.

V Amesovom teste sa však mutagénny potenciál nedokázal.

Pri liečbe potkanov raz do týždňa v priebehu 13 týždňov maximálnou dávkou 150 mg/m² (čo je menej ako polovica odporúčanej dávky u ľudí), žiadne nádory spojené s liečbou neboli nahlásené v priebehu

91 týždňov od konca liečby.

Štúdie toxicity po jednorazovom a opakovanom podaní irinotekánu sa uskutočnili na myšiach, potkanoch a psoch. Hlavné toxické účinky sa pozorovali na hematopoetických a lymfatických systémoch. U psov bola zaznamenaná oneskorená hnačka spojená s atrofiou a fokálnou nekrózou črevnej sliznice. U psov sa zaznamenala tiež alopecia.

Závažnosť týchto účinkov bola závislá na dávke a účinky boli reverzibilné.

Reprodukcia

Irinotekán bol teratogénny u potkanov a králikov v dávkach nižších ako je terapeutická dávka u ľudí. Pokles fertility sa preukázal u mláďat s vonkajšími abnormalitami, ktoré sa narodili liečeným potkanom. Tento jav nebol pozorovaný u morfológicky normálnych mláďat. U gravidných potkanov došlo k zníženiu hmotnosti placenty a u potomkov k zníženiu životaschopnosti plodu a pribudli behaviorálne odchýlky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sorbitol (E420)
kyselina mliečna
voda na injekcie
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti neotvorených injekčných liekoviek je 2 roky.

Po nariadení:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote do 25 °C a po dobu 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď po prvom otvorení. Ak sa nepoužije ihneď, za podmienky a čas uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemajú presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Irinotecan Kabi 40 mg/2 ml a 100 mg/5 ml, koncentrát na infúzny roztok: 6 ml hnedá sklenená injekčná liekovka typu I uzatvorená 20 mm šedou zátkou z elastoméru a 20 mm hliníkovým vyklápacím viečkom.

Irinotecan Kabi 300 mg/15 ml, koncentrát na infúzny roztok: 20 ml hnedá sklenená injekčná liekovka typu I uzatvorená 20 mm šedou zátkou z elastoméru a 20 mm hliníkovým vyklápacím viečkom.

Irinotecan Kabi 500 mg/25 ml, koncentrát na infúzny roztok: 30 ml hnedá sklenená injekčná liekovka typu I uzatvorená 20 mm šedou zátkou z elastoméru a 20 mm hliníkovým vyklápacím viečkom.

Irinotecan Kabi 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok je dostupný v samostatne balených injekčných liekovkách obsahujúcich 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml a 500 mg/25 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Tak ako pri iných cytostatikách, aj zaobchádzanie s Irinotecanom Kabi si vyžaduje opatrnosť. Vyžaduje sa použitie okuliarov, masky a rukavíc. Zriedenie má vykonávať vyškolený personál v aseptických podmienkach vo vymedzenom priestore. Je potrebné urobiť bezpečnostné opatrenia na zabránenie kontaktu s kožou a sliznicami.

Pri kontakte roztoku alebo infúzneho roztoku Irinotecan Kabi s kožou sa musí postihnuté miesto ihneď dôkladne umyť mydlom a vodou. Pri kontakte roztoku alebo infúzneho roztoku Irinotecan Kabi so sliznicami sa musia ihneď umyť vodou.

Príprava na podanie intravenózneho infúzie

Tak, ako všetky lieky podávané injekčne, ROZTOK IRINOTECANU KABI SA MUSÍ PRIPRAVIŤ ASEPTICKY (pozri časť 6.3).

Pokyny na riedenie

Irinotecan Kabi koncentrát na infúzny roztok je určený na intravenóznú infúziu len po zriedení pred podaním s odporúčanými roztokmi, buď s 0,9 % infúznym roztokom chloridu sodného alebo 5 % infúznym roztokom glukózy. Pomocou kalibrovanej injekčnej striekačky asepticky odoberte požadované množstvo koncentráту na infúzny roztok Irinotecanu Kabi z injekčnej liekovky a vstreknite ho do 250 ml infúzneho vaku alebo fľaše. Infúzny roztok sa má dôkladne manuálne premiešať krúživým pohybom.

Výsledný roztok je číry, bezfarebný až svetložltý a bez viditeľných častíc.

Ak v injekčných liekovkách alebo po zriedení spozorujete akúkoľvek zrazeninu, liek sa má zlikvidovať v súlade so štandardnými predpismi pre cytotoxické látky.

Ochranné opatrenia pri príprave infúzneho roztoku Irinotecanu Kabi.

1. Majú sa použiť ochranné rukavice ako aj ochranný odev a príprava sa má uskutočniť v ochrannej komore. Ak nie je k dispozícii ochranná komora, má sa použiť ochranné rúško na ústa a okuliare.
2. Otvorené nádoby, ako injekčné liekovky a infúzne fľaše a použité kanyly, injekčné striekačky, katétre, hadičky a zvyšky cytostatík sa majú považovať za nebezpečný odpad a majú sa zlikvidovať podľa štandardných predpisov pre zaobchádzanie s NEBEZPEČNÝM ODPADOM.
3. V prípade rozliatia postupujte podľa pokynov uvedených nižšie:
 - oblečte si ochranný odev,
 - úlomky skla sa majú pozbierať a vložiť do kontajnera pre NEBEZPEČNÝ ODPAD,
 - kontaminované povrchy sa majú dôkladne umyť veľkým množstvom studenej vody,
 - umyté plochy sa potom majú dôkladne poutierať a materiál použitý na utieranie sa má zlikvidovať ako NEBEZPEČNÝ ODPAD.
4. V prípade kontaktu Irinotecanu Kabi s pokožkou sa má postihnuté miesto opláchnuť veľkým množstvom tečúcej vody a následne umyť mydlom a vodou. V prípade kontaktu so sliznicami postihnuté miesto dôkladne umyte vodou. Ak máte akékoľvek ťažkosti, kontaktujte lekára.
5. V prípade kontaktu Irinotecanu Kabi s očami treba oči poriadne vypláchnuť veľkým

množstvom vody a ihneď kontaktovať oftalmológa.

Likvidácia

Všetky predmety použité pri príprave, podávaní alebo tie, ktoré prišli iným spôsobom do kontaktu s irinotekánom sa majú zlikvidovať v súlade so štandardnými predpismi nemocničného zariadenia pre zaobchádzanie s cytotoxickými látkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fresenius Kabi s.r.o.
Na strži 1702/65, Nusle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0472/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. marca 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Jún 2024