

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Irinotecan Kabi 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr obsahuje 20 mg trihydrátu irinotekan-hydrochloridu, což je ekvivalentní 17,33 mg irinotekanu.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 40 mg trihydrátu irinotekan-hydrochloridu.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 100 mg trihydrátu irinotekan-hydrochloridu.

Jedna 15ml injekční lahvička obsahuje 300 mg trihydrátu irinotekan-hydrochloridu.

Jedna 25ml injekční lahvička obsahuje 500 mg trihydrátu irinotekan-hydrochloridu.

Přídavné látky se známým účinkem:

Jeden ml obsahuje 45 mg sorbitolu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok. Světle žlutě zbarvený roztok.

pH: 3,0–3,7

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Irinotecan je indikován pro léčbu pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem:

- v kombinaci s 5-fluoruracilem a kyselinou folinovou u pacientů bez předchozí chemoterapie pokročilého onemocnění
- jako samostatný léčivý přípravek u pacientů, u nichž došlo k selhání předchozí léčby obsahující 5-fluoruracil

Irinotecan v kombinaci s cetuximabem je indikován u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR, *Epidermal Growth factor receptor*) a vykazujícím gen RAS divokého typu, kteří jsou bez předchozí léčby metastatického onemocnění či u nichž selhala cytotoxická léčba zahrnující irinotecan (viz bod 5.1).

Irinotecan v kombinaci s 5-fluoruracilem, kyselinou folinovou a bevacizumabem je terapie první volby v léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta.

Irinotecan v kombinaci s kapecitabinem s nebo bez bevacizumabu je indikován jako lék první volby v léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pouze pro dospělé. Přípravek Irinotecan Kabi se aplikuje infuzí do periferní nebo centrální žíly.

Doporučené dávkování

V monoterapii (pro dříve léčeného pacienta)

Doporučené dávkování irinotekan hydrochlorid trihydrátu je 350 mg/m² podané jako nitrožilní infuze po dobu 30 až 90 minut každé tři týdny (viz body 4.4 a 6.6).

V kombinované terapii (pro dosud neléčené pacienty)

Bezpečnost a účinnost irinotekanu v kombinaci s 5-fluoruracilem (5FU) a kyselinou folinovou byly hodnoceny s následujícím schématem (viz bod 5.1):

- Irinotekan s 5FU/FA každé 2 týdny

Doporučená dávka irinotekan hydrochlorid trihydrátu je 180 mg/m² podaná jednou každé 2 týdny jako nitrožilní infuze po dobu 30 až 90 minut a následovaná infuzí s kyselinou folinovou a 5-fluoruracilem.

Dávkování a způsob podání společně s cetuximabem je uvedeno v SmPC daného léčivého přípravku.

Za normálních okolností se používá stejná dávka irinotekanu, jaká byla podávána v posledních cyklech předchozí léčby zahrnující irinotekan. Irinotekan se nesmí podávat dříve než za 1 hodinu po ukončení infuze cetuximabu. Dávkování a způsob podání bevacizumabu je uvedeno v SmPC daného přípravku.

Pro dávkování a způsob podání v kombinaci s kapecitabinem si prosím přečtěte bod 5.1 a příslušné body souhrn údajů o přípravku pro kapecitabin.

Úprava dávky:

Irinotekan se má podávat po odpovídající úpravě všech nežádoucích účinků na Stupeň 0 nebo 1 stupnice NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) a poté, co průjem související s léčbou zcela ustoupí.

Na začátku následné infuzní terapie má být dávka irinotekanu a případně 5FU snížena dle nejhoršího stupně nežádoucích účinků pozorovaných při předchozí infuzi. Léčba se má odložit o 1 až 2 týdny, aby se umožnila rekonvalescence z nežádoucích účinků souvisejících s léčbou.

S následujícími nežádoucími účinky je třeba snížit dávku o 15 až 20 % u irinotekanu a/nebo případně u 5FU:

- hematologická toxicita (neutropenie Stupeň 4, febrilní neutropenie (neutropenie Stupeň 3-4 a teplota Stupeň 2-4), trombocytopenie a leukopenie (Stupeň 4)),
- nehematologická toxicita (Stupeň 3-4).

Doporučené dávkování cetuximabem, pokud je podáván současně s irinotekanem se musí řídit informacemi uvedenými v SmPC daného přípravku.

V kombinaci s kapecitabinem je pro pacienty starší 65 let (včetně) dle souhrnu údajů o přípravku pro kapecitabin doporučeno snížení zahajovací dávky kapecitabinu na 800 mg/m² dvakrát denně. Viz také doporučení pro úpravu dávky při podávání v kombinovaném režimu v souhrnu údajů o přípravku pro kapecitabin.

Trvání léčby:

Léčba přípravkem Irinotecan Kabi má pokračovat do vymizení objektivních známek progresu choroby nebo neakceptovatelné toxicity.

Zvláštní populace:

Pacienti s poruchou funkce jater: V monoterapii: Hladina bilirubinu v krvi (až 3-násobek horní hranice normy (HHN)) u pacientů se stavem tělesné výkonnosti ≤ 2 má určit výchozí dávku přípravku Irinotecan Kabi. U těchto pacientů s hyperbilirubinemií a protrombinovým časem delším než 50 % je clearance irinotekanu snižena (viz bod 5.2), a proto je riziko hepatotoxicity zvýšené. U této populace pacientů je proto třeba provádět týdenní sledování úplného krevního obrazu.

- U pacientů s hladinou bilirubinu až 1,5 násobku HHN je doporučená dávka irinotekan hydrochlorid trihydrátu 350 mg/m².
- U pacientů s hladinou bilirubinu od 1,5 do 3 násobku horní hranice normy je doporučená dávka irinotekan hydrochlorid trihydrátu 200 mg/m².
- Pacienti s hladinou bilirubinu nad 3 násobkem horní hranice normy nemají být irinotekanem léčeni (viz body 4.3 a 4.4).

Nejsou k dispozici data týkající se pacientů s poruchou funkce jater léčených přípravkem Irinotecan Kabi v kombinaci.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Irinotecan není doporučen pro použití u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože u této populace nebyly provedeny žádné studie. (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti: U starších osob nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie. Dávka však má být zvolena u této populace opatrně vzhledem k jejich vyšší frekvenci snížených biologických funkcí. Tato populace má být intenzivněji sledována (viz bod 4.4).

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Irinotecan Kabi u dětí dosud nebyla prokázána. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání:

Je nutno dbát opatrnosti před zahájením léčby nebo podáním léčivého přípravku.

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Chronické zánětlivé onemocnění střev anebo střevní obstrukce (viz bod 4.4).
- Hypersenzitivita na účinnou látku/y nebo na některou z pomocných látek uvedených v bodě 6.1.
- Kojení (viz body 4.4 a 4.6).
- Bilirubin > 3-násobek horní hranice normy (viz bod 4.4).
- Těžké selhání kostní dřeně.
- Stav tělesné výkonnosti > 2 dle WHO klasifikace.
- Současné používání třezalky (viz bod 4.5).
- Živé oslabené (atenuované) vakcíny (viz bod 4.5).

Další kontraindikace týkající se podání s cetuximabem, bevacizumabem nebo kapecitabinem jsou uvedeny v SmPC těchto přípravků.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití přípravku Irinotecan Kabi má být omezeno na zařízení specializované v podávání cytotoxické chemoterapie a má se podávat pouze pod dohledem lékaře kvalifikovaného v použití protinádorové chemoterapie.

Dle charakteru a incidence nežádoucích účinků bude přípravek Irinotecan Kabi předepsán pouze v následujících případech po zvážení očekávaného přínosu proti možným terapeutickým rizikům:

- u pacientů s rizikovým faktorem, zejména těch se stavem tělesné výkonnosti dle WHO = 2.
- u několika vzácných případů, kde pacienti pravděpodobně nebudou dodržovat doporučení týkající se nežádoucích účinků (potřeba okamžité a dlouhodobější léčby průjmu v kombinaci s vysokým příjmem tekutin při vzniku pozdního průjmu). Pro takové pacienty je doporučen striktní nemocniční dohled.

Je-li přípravek Irinotecan Kabi používán v monoterapii, je obvykle předepsán podle třítydenního dávkovacího režimu. Nicméně týdenní dávkovací režim (viz bod 5) je možné zvážit u pacientů, kteří

mohou potřebovat důkladnější sledování nebo kteří jsou vystaveni obzvlášť velkému riziku těžké neutropenie.

Pozdní průjem

Pacienti mají znát rizika pozdního průjmu, který se objevuje více než 24 hodin po podání přípravku Irinotecan Kabi a kdykoliv před následujícím cyklem. V monoterapii byl střední čas do objevení první tekuté stolice 5 dnů po infuzi přípravku Irinotecan Kabi. Pacienti mají rychle informovat svého lékaře o jeho vzniku a okamžitě začít odpovídající terapii.

Pacienti se zvýšeným rizikem průjmu jsou ti, kteří podstoupili radioterapii abdominální nebo pánevní oblasti, pacienti s výchozí hyperleukocytózou, pacienti se stavem tělesné výkonnosti dle WHO > 2 a ženy. Pokud není správně léčen, může být průjem život ohrožující, zejména v případě, že se jedná současně o pacienty s neutropenií.

Jakmile se objeví první tekutá stolice, musí pacienti začít pít velké množství nápojů obsahujících elektrolyty a musí být okamžitě zahájena odpovídající protiprůjmová léčba. Tato protiprůjmová léčba bude předepsána oddělením, kde byl přípravek Irinotecan Kabi předepsán. Po propuštění z nemocnice mají pacienti obdržet předepsaný léčivý přípravek, aby mohli léčit průjem okamžitě, jakmile se objeví. Dále musí informovat svého lékaře nebo oddělení podávající přípravek Irinotecan Kabi, pokud se průjem objeví.

Současně podávaná doporučená léčba proti průjmu se skládá z vysokých dávek loperamidu (4 mg první dávka a pak 2 mg každé 2 hodiny). Tato léčba má pokračovat po dobu 12 hodin po poslední tekuté stolici a nemá se upravovat. Za žádných okolností se nemá loperamid podávat více než 48 následujících hodin v těchto dávkách, z důvodu nebezpečí vzniku paralytického ileu, ani ne méně než 12 hodin.

Kromě protiprůjmové léčby je třeba podávat profylakticky širokospektrá antibiotika v případě průjmu spojeného s těžkou neutropenií (počet neutrofilů <500 buněk/mm³).

Vedle antibiotické terapie je doporučena hospitalizace pro léčbu průjmu v následujících případech:

- průjem spojený s teplotou,
- těžký průjem (vyžadující intravenózní hydrataci),
- průjem trvající déle než 48 hodin po úvodní vysokodávkové léčbě loperamidem.

Loperamid se nemá podávat profylakticky, dokonce ani u pacientů, u nichž se objevil pozdní průjem v předchozích cyklech.

U pacientů, kteří trpí těžkým průjmem, se doporučuje snížit dávku v následných cyklech (viz bod 4.2).

Hematologie

V klinických studiích, frekvence NCI CTC Stupně 3 a 4 byla neutropenie významně vyšší u pacientů, kteří předtím prodělali pánevní/břišní ozařování než u těch, kteří nebyli tomuto ozařování podrobeni. U pacientů se základními hladinami celkového bilirubinu v séru 1,0 mg/dl nebo více, je také významně vyšší pravděpodobnost výskytu neutropenie Stupně 3 nebo 4 v prvním cyklu než u pacientů, u kterých hladina bilirubinu byla menší než 1,0 mg/dl.

Během léčby přípravkem Irinotecan Kabi je doporučeno pravidelné týdenní monitorování úplného krevního obrazu. Pacienti mají znát riziko neutropenie a význam teploty. Febrilní neutropenie (teplota >38 °C a počet neutrofilů <1,000 buněk/mm³) má být urgentně léčena v nemocnici pomocí širokospektrých intravenózních antibiotik.

U pacientů, kteří trpí těžkou hematologickou poruchou, se doporučuje snížit dávku při následném podání (viz bod 4.2).

U pacientů s těžkým průjmem existuje zvýšené riziko infekce a hematologické toxicity. U pacientů s těžkým průjmem je třeba provést kompletní vyšetření krevního obrazu.

Jaterní poškození

Na začátku a před každým cyklem se mají provést jaterní testy.

U pacientů s hladinou bilirubinu 1,5 až 3 násobek normy je třeba provádět každý týden kompletní vyšetření krevního obrazu vzhledem k poklesu clearance irinotekanu (viz bod 5.2) a tím zvýšeného rizika hematologické toxicity v této populaci. Ohledně pacientů s hladinou bilirubinu nad 3-násobek horní hranice normy viz bod 4.3.

Pacienti se sníženou aktivitou UGT1A1

Pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1, jako jsou pacienti s Gilbertovým syndromem (např. homozygoti pro varianty UGT1A1*28 nebo *6), mají po léčbě irinotekanem zvýšené riziko těžké neutropenie a průjmu. Toto riziko se zvyšuje s dávkou irinotekanu.

Přestože přesné snížení počáteční dávky nebylo stanoveno, u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1, zejména u pacientů, kterým jsou podávány dávky >180 mg/m² nebo u křehkých pacientů, je třeba zvážit snížení počáteční dávky irinotekanu. Je třeba vzít v úvahu platná klinická doporučení pro dávkování u této populace pacientů. Následné dávky mohou být zvýšeny na základě individuální tolerance pacienta.

Genotypizaci UGT1A1 lze použít k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem těžké neutropenie a průjmu, avšak klinický přínos provedení genotypizace před zahájením léčby je nejistý, protože polymorfismus UGT1A1 nezodpovídá za veškerou toxicitu pozorovanou při léčbě irinotekanem (viz bod 5.2).

Nevolnost a zvracení

Před každou léčbou přípravkem Irinotecan Kabi je doporučena profylaktická léčba antiemetiky. Nevolnost a zvracení byly udávány velmi často. Pacienti se zvracením spojeným s pozdním průjmem mají být hospitalizováni z důvodu léčby co nejdříve.

Akutní cholinergní syndrom

Pokud se objeví akutní cholinergní syndrom (definovaný jako časný průjem a různé jiné příznaky a symptomy, jako je pocení, abdominální křeče, mióza a salivace), je třeba aplikovat atropinsulfát (0,25 mg subkutánně), pokud neexistuje klinická kontraindikace (viz bod 4.8).

Tyto symptomy mohou být pozorovány během nebo krátce po podání infuze irinotekanu a souvisejí s anticholinesterázovou aktivitou irinotekanu mateřské sloučeniny, a očekává se, že se vyskytují častěji při vyšších dávkách irinotekanu.

U pacientů s astmatem je třeba opatrnosti. U pacientů, u nichž se vyskytl akutní a těžký cholinergní syndrom, je doporučeno profylaktické podání atropinsulfátu spolu s následnými dávkami irinotekanu.

Poruchy dýchání

Intersticiální plicní choroba prezentující se jako plicní infiltráty je během léčby irinotekanem vzácná. Intersticiální plicní choroba může být fatální. Rizikové faktory, které jsou možná spojené s rozvojem intersticiální plicní choroby, zahrnují použití pneumotoxických léčivých přípravků, radioterapie a kolonie stimulujících faktorů. Pacienti s rizikovými faktory mají být důkladně sledováni s ohledem na respirační příznaky před a během léčby irinotekanem.

Extravazace

Ačkoli není známo, že by irinotekan způsoboval tvorbu puchýřů, je nutné dávat pozor, aby se zabránilo extravazaci. V místě vpichu infuze je nutné sledovat známky zánětu. Pokud se objeví známky extravazace, doporučuje se místo opláchnout a chladit ledem.

Starší lidé

Vzhledem k vyšší frekvenci snížených biologických funkcí, zejména jaterní funkce, u starších pacientů, má být volba dávky irinotekanu u této populace opatrná (viz bod 4.2).

Chronicky zánětlivé onemocnění střeva a/nebo střevní obstrukcí

Pacienti nesmí být léčeni pomocí irinotekanu do ústupu střevní obstrukce (viz bod 4.3).

Funkce ledvin

Bylo pozorováno zvýšení sérového kreatininu nebo dusíku močoviny v krvi. Byly případy akutního selhání ledvin. Tyto události byly obecně připisovány komplikacím, jako je infekce nebo dehydratace vztahující se k nevolnosti, zvracení nebo průjmům. Vzácně byly také hlášeny případy poruchy funkce ledvin v důsledku syndromu nádorového rozpadu.

Léčba ozařováním

Pacienti, kteří dříve prodělali pánevní/břišní ozařování jsou vystaveni zvýšenému riziku myelosuprese po podání irinotekanu. Lékaři musí být opatrní při léčbě pacientů, kteří byli rozsáhle ozařováni (např. > 25 % kostní dřeně ozářené během 6 týdnů před zahájením léčby s irinotekanem). U této populace může být potřeba upravit dávku (viz bod 4.2).

Srdeční poruchy

Po léčbě irinotekanem byly zaznamenány případy ischemie myokardu, především u pacientů se základním onemocněním srdce, s dalšími rizikovými faktory pro srdeční poruchy nebo po předchozí cytotoxické chemoterapii (viz bod 4.8).

V důsledku toho mají být pečlivě sledováni pacienti se známými rizikovými faktory a mají být podniknuta opatření ke snížení všech ovlivnitelných rizikových faktorů na minimum (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

Cévní poruchy

Irinotekan byl vzácně spojován s tromboembolické příhody (plicní embolie, žilní trombózy a arteriální tromboembolické nemoci) u pacientů s několika rizikovými faktory kromě základních nádorů.

Ostatní

Vzácné případy renální insuficience, hypotenze nebo cirkulačního selhání byly pozorovány u pacientů, u nichž se objevily epizody dehydratace spojené s průjmem anebo zvracením nebo sepsí.

Antikoncepce u žen ve fertilním věku/muži:

Vzhledem k potenciální genotoxicitě se pacientkám ve fertilním věku doporučuje, aby během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce irinotekanu používaly vysoce účinnou antikoncepci.

Vzhledem k potenciální genotoxicitě se pacientům mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku doporučuje, aby během léčby a 3 měsíce po poslední dávce irinotekanu používali účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Kojení

Vzhledem k možnosti výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí má být kojení během léčby irinotekanem přerušeno (viz body 4.3 a 4.6).

Současné podávání irinotekanu se silným inhibitorem (např. ketokonazol) nebo induktorem (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, apalutamid) izoenzymu CYP3A4 může ovlivnit metabolismus irinotekanu, a je proto nutné se mu vyhnout (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje 45 mg sorbitolu v jednom ml koncentrátu. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být hereditární intolerance fruktózy (HIF) ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány, s výjimkou případů, kdy je podání z klinického hlediska naprosto nezbytné a nejsou dostupné žádné alternativy léčby.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3):

Třezalka tečkovaná: snížení plazmatických hladin aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. V malé farmakokinetické studii (n = 5), v níž byl irinotekan v dávce 350 mg/m² podáván současně s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) v dávce 900 mg, byl pozorován 42% pokles plazmatické koncentrace aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. Proto nesmí být třezalka tečkovaná podávána společně s irinotekanem.

Živé atenuované vakcíny (např. vakcína proti žluté zimnici): riziko generalizované reakce na vakcíny, s možnými fatálními následky. Současné podávání je kontraindikováno během léčby irinotekanem a 6 měsíců po ukončení chemoterapie. Usmrčené nebo inaktivované vakcíny se mohou podávat, nicméně odpověď na tyto vakcíny může být snižena.

Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4):

Současné podávání irinotekanu se silnými inhibitory nebo induktory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) může ovlivnit metabolismus irinotekanu, a je proto třeba se mu vyhnout (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A4 a/nebo UGT1A1: (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo apalutamid):

Riziko snížené expozice irinotekanu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a snížené farmakodynamické účinky. Několik studií ukázalo, že současné podávání antikonvulzivních léčiv indukujících CYP3A4 vede ke snížení expozice irinotekanu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a k sníženým farmakodynamickým účinkům. Účinky těchto antikonvulzivních přípravků se projeví snížením AUC SN-38 a SN-38G o 50 % nebo více %. Vedle indukce enzymů CYP3A4 může ve snížení expozice irinotekanu a jeho metabolitů hrát roli zvýšená glukuronidace a zvýšená exkrece žlučníku. Navíc s fenytoinem: Riziko exacerbace křečí následkem snížení fenytoinové trávicí absorpce cytotoxickými léčivými přípravky.

Silní CYP3A4 inhibitoři: (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posaconazol, proteázové inhibitory, claritromycin, erytromycin, erytromycin, telitromycin):

Studie prokázala, že současné podávání s ketokonazolem mělo za následek snížení AUC u APC o 87 % a zvýšení AUC u SN-38 o 109 % ve srovnání s podáváním pouze irinotekanu.

UGT1A1 inhibitoři: (např. atazanavir, ketokonazol, regorafenib)

Riziko zvýšení systémové expozice SN-38, aktivnímu metabolitu irinotekanu. Lékaři mají vzít v úvahu tuto skutečnost, pokud je kombinace těchto léků nevyhnutelná.

Jiní CYP3A4 inhibitoři: (např. crizotinib, idelalisib)

Riziko zvýšení toxicity irinotekanu, protože crizotinib a idelalisib vedou k poklesu metabolismu irinotekanu.

Upozornění pro použití

Antagonisté vitamínu K: Zvyšují riziko hemoragie a trombotických příhod při nádorových onemocněních. Pokud je indikován antagonist vitamínu K, je nutná zvýšená frekvence monitorování INR (International Normalized Ratio).

Lékové kombinace, které je třeba vzít v úvahu

Imunosupresiva: (např. cyklosporin, takrolimus): masívní imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.

Neuromuskulární blokátory: Nelze vyloučit interakci mezi irinotekanem a neuromuskulárními blokátory.

Vzhledem k tomu, že přípravek Irinotecan Kabi má anticholinesterázovou aktivitu, léčivé přípravky s anticholinesterázovou aktivitou mohou prodloužit účinky neuromuskulárních blokátorů suxamethonia a může být antagonizována neuromuskulární blokáda nedepolarizujících léčivých.

Jiné kombinace

5-fluorouracil/kyselina listová: Současné podávání 5-fluorouracilu/kyseliny listové v kombinovaném režimu nemění farmakokinetiku irinotekanu.

Bevacizumab: Výsledky studie zaměřené na lékovou interakci neprokázaly významný účinek bevacizumabu na farmakokinetiku irinotekanu a jeho aktivního metabolitu SN-38. To však nevylučuje žádné zvýšení toxicity kvůli jejich farmakologickým vlastnostem.

Cetuximab: Neexistuje žádný důkaz, že je bezpečnostní profil irinotekanu ovlivněn cetuximabem nebo naopak.

Cytostatika (včetně flucytosinu jako proléčiva fluoruracilu).

Nežádoucí účinky irinotekanu, jako je myelosuprese, se mohou zhoršit působením jiných cytostatik s podobným profilem nežádoucích účinků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce

Vzhledem k potenciální genotoxicitě se pacientkám ve fertilním věku doporučuje, aby během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce irinotekanu používaly vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Vzhledem k potenciální genotoxicitě se doporučuje pacientům mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku, aby během léčby a 3 měsíce po poslední dávce irinotekanu používali účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání irinotekanu těhotným ženám jsou omezené. Ve studiích na zvířatech byl prokázán embryotoxický a teratogenní účinek irinotekanu (viz bod 5.3). Na základě výsledků studií na zvířatech a vzhledem k mechanismu účinku irinotekanu, nesmí být tato léčivá látka podávána v průběhu těhotenství, zvláště během prvního trimestru, pokud není jednoznačně nezbytné.

Ženy ve fertilním věku nesmí zahájit léčbu irinotekanem, dokud není vyloučeno těhotenství. Pokud je některému z partnerů podáván irinotecan, je třeba se vyvarovat otěhotnění.

Kojení

Dostupné údaje jsou omezené, ale naznačují, že irinotecan a jeho metabolit se vylučují do lidského mateřského mléka. Z důvodu možnosti nežádoucích účinků u kojenců se má kojení přerušit v průběhu léčby přípravkem Irinotecan Kabi (viz body 4.3 a 4.4).

Fertilita

Neexistují údaje o účinku irinotekanu na fertilitu u lidí. U zvířat byly zaznamenány nežádoucí účinky irinotekanu na fertilitu u potomků (viz bod 5.3). **Před zahájením léčby irinotekanem zvažte doporučení pacientům ohledně zachování gamet.**

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Irinotekan má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být varováni na možnost závratí nebo poruch zraku, které se mohou objevovat do 24 hodin po podání přípravku Irinotecan Kabi, a mají být poučeni, aby neřídili a nepoužívali stroje v případě, že se tyto příznaky objeví.

4.8 Nežádoucí účinky

KLINICKÉ STUDIE

Ve studiích metastatického kolorektálního karcinomu byla ve velkém rozsahu shromažďována data o nežádoucích účincích, jejichž frekvence jsou uvedeny níže. Předpokládá se, že nežádoucí účinky pro jiné indikace jsou podobné jako u kolorektálního karcinomu.

Velmi časté ($\geq 1/10$), nežádoucí účinky limitující dávku irinotekanu jsou pozdní průjem (objevující se více než 24 hodin po podání) a poruchy krve zahrnující neutropenii, anemii a trombocytopenii.

Neutropenie představuje toxicitu limitující dávku. Neutropenie byla reverzibilní a nekumulativní, střední doba do dosažení minimálních hodnot byla 8 dní bez ohledu na použití v monoterapii či v kombinované terapii.

Velmi často byl pozorován těžký přechodný akutní cholinergní syndrom.

Hlavní příznaky jsou definovány jako časný průjem a různé další symptomy jako bolest břicha, pocení, mióza a zvýšené slinění, které se vyskytnou během prvních 24 hodin po infuzi irinotekanu. Symptomy ustupují po podání atropinu (viz bod 4.4).

MONOTERAPIE

Následující nežádoucí účinky považované za možná či pravděpodobně související s podáním irinotekanu, byly hlášeny u 765 pacientů dostávajících doporučenou dávku 350 mg/m² v monoterapii. V každé kategorii frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny od nejzávažnějších k méně závažným. Frekvence výskytu je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$).

Hlášené nežádoucí účinky irinotekanu v monoterapii (350 mg/m² podávané každé 3 týdny)		
Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Četnost výskytu	Preferovaný termín
Infekce a infestace	časté	infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi časté	neutropenie
	velmi časté	anemie
	časté	trombocytopenie
	časté	febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	velmi časté	cholinergní syndrom
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	průjem
	velmi časté	zvracení
	velmi časté	nauzea
	velmi časté	bolest břicha
	časté	zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	velmi časté	alopecie (reversibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	zánět sliznic
	velmi časté	horečka
	velmi časté	astenie
Vyšetření	časté	zvýšení hladiny kreatininu v krvi
	časté	zvýšení hladin transamináz (ALT a AST)
	časté	zvýšení hladiny bilirubinu v krvi

	časté	zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi
--	-------	--

Popis vybraných nežádoucích účinků (monoterapie)

Těžký průjem byl pozorován u 20 % pacientů, kteří dodržovali doporučení ke zvládnutí průjmu. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl těžký průjem zjištěn ve 14 %. Střední doba nástupu první tekuté stolice byla pátý den po infuzi irinotekanu.

Nauzea a zvracení byly závažné u přibližně 10 % pacientů léčených antiemetiky.

Zácpa byla pozorována u méně než 10 % pacientů.

Neutropenie byla pozorována u 78,7 % pacientů a byla těžká (počet neutrofilů <500 buněk/ mm^3) u 22,6 % pacientů. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl v 18 % počet neutrofilů pod 1000 buněk/ mm^3 , včetně 7,6 % s počtem neutrofilů <500 buněk/ mm^3 . Úplné normalizace bylo dosaženo do 22 dnů.

Febrilní neutropenie byla hlášena u 6,2 % pacientů z 1,7 % léčebných cyklů.

Infekce se vyskytly přibližně u 10,3 % pacientů (2,5 % léčebných cyklů), byly spojeny se závažnou neutropenií přibližně u 5,3 % pacientů (1,1 % léčebných cyklů) a ve 2 případech skončily smrtí.

Anemie byla hlášena přibližně u 58,7 % pacientů (8 % s hodnotou hemoglobinu <8 g/l a 0,9 % s hodnotou hemoglobinu $<6,5$ g/l).

Trombocytopenie ($<100\,000$ buněk/ mm^3) byla pozorována u 7,4 % pacientů a 1,8 % cyklů, u 0,9 % pacientů s trombocyty $\leq 50\,000$ buněk/ mm^3 a 0,2 % cyklů.

Téměř u všech pacientů bylo dosaženo úplné normalizace do 22 dnů.

Akutní cholinergní syndrom Těžký přechodný akutní cholinergní syndrom byl pozorován u 9 % pacientů léčených v monoterapii.

Astenie byla závažná u méně než 10 % pacientů v monoterapii. Příčinný vztah k irinotekanu nebyl jednoznačně prokázán. Horečka bez přítomnosti infekce a bez doprovodné těžké neutropenie se vyskytla u 12 % pacientů v monoterapii.

Pyrexie v nepřítomnosti infekce a bez souběžné těžké neutropenie se vyskytla u 12 % pacientů léčených monoterapií.

Laboratorní testy

V monoterapii byl pozorován přechodný, mírný až středně závažný vzestup sérové hladiny buď transamináz, alkalické fosfatázy nebo bilirubinu u 9,2 %, 8,1 %, resp. 1,8 % pacientů bez přítomnosti progredujících jaterních metastáz.

Přechodný, mírný až středně závažný vzestup sérových hladin kreatininu byly pozorován u 7,3 % pacientů.

KOMBINOVANÁ TERAPIE

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě se týkají irinotekanu.

Neexistuje důkaz pro to, že bezpečnostní profil irinotekanu je ovlivněn cetuximabem nebo naopak. V kombinaci s cetuximabem byly hlášeny navíc nežádoucí účinky očekávané u cetuximabu (jako je akneformní dermatitida 88 %). Pro informaci o nežádoucích účincích irinotekanu v kombinaci s cetuximabem viz také příslušné souhrny údajů o přípravku.

Kromě nežádoucích účinků, pozorovaných při monoterapii kapecitabinem nebo pozorovaných ve vyšší frekvenci v porovnání s monoterapií kapecitabinem, byly nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených kombinací kapecitabinu s irinotekanem tyto: *velmi časté, všechny* Stupně nežádoucích účinků: trombóza/embolie; *časté, všechny* Stupně nežádoucích účinků: hypersenzitivita, myokardiální ischemie/infarkt; *časté, Stupeň nežádoucích účinků 3 a 4*: febrilní neutropenie. Pro úplnou informaci o nežádoucích účincích kapecitabinu viz jeho souhrn údajů o přípravku.

Kromě nežádoucích účinků Stupně 3 a 4 hlášených u pacientů léčených kombinací kapecitabinu s irinotekanem a bevacizumabem, byly nežádoucí účinky pozorované při monoterapii kapecitabinem nebo pozorované ve vyšší frekvenci v porovnání s monoterapií kapecitabinem tyto: *časté, Stupeň nežádoucích účinků 3 a 4*: neutropenie, trombóza/embolie, hypertenze a myokardiální ischemie/infarkt. Pro úplnou informaci o nežádoucích účincích kapecitabinu a bevacizumabu viz jejich souhrny údajů o přípravku.

Hypertenze stupně 3 byla hlavním významným rizikem spojeným s přidáním bevacizumabu k bolusu irinotekanu/5-FU/FA. Kromě toho nastalo při tomto režimu mírné zvýšení nežádoucích účinků chemoterapie Stupně 3/4, a to průjem a leukopenie ve srovnání s pacienty, kteří dostali samotný bolus irinotekanu/5-FU/FA. Pro ostatní údaje o nežádoucích účincích kombinace s bevacizumabem viz jeho souhrn údajů o přípravku.

Irinotekan byl studován v kombinaci s 5-FU a FA u metastazujícího kolorektálního karcinomu.

Bezpečnostní data o nežádoucích účincích z klinických studií ukazují velmi často pozorované nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 dle NCI s možnou či pravděpodobnou kauzalitou, a to v oblasti poruch krve a lymfatického systému, gastrointestinálních poruch a poruch kůže a podkožní tkáně podle tříd orgánových systémů MedDRA.

Následující nežádoucí účinky považované za možná či pravděpodobně související s podáním irinotekanu, byly hlášeny u 145 pacientů léčených doporučenou dávkou irinotekanu 180 mg/m² v kombinaci s 5FU/FA podávané každé 2 týdny.

Hlášené nežádoucí účinky irinotekanu v kombinované terapii (180 mg/m² podávané každé 2 týdny)		
Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Četnost výskytu	Preferovaný termín
Infekce a infestace	časté	infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi časté	trombocytopenie
	velmi časté	neutropenie
	velmi časté	anemie
	časté	febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	velmi časté	snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	velmi časté	cholinergní syndrom
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	průjem
	velmi časté	zvracení
	velmi časté	nauzea
	časté	bolest břicha
	časté	zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	velmi časté	alopecie (reversibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	zánět sliznic
	velmi časté	astenie
	časté	horečka
Vyšetření	velmi časté	zvýšení hladin transamináz (ALT a AST)
	velmi časté	zvýšení hladiny bilirubinu v krvi
	velmi časté	zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi

Popis vybraných nežádoucích účinků (kombinovaná léčba)

Těžký průjem byl zjištěn u 13,1 % pacientů, kteří dodržovali doporučení ke zvládnutí průjmu. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl těžký průjem zjištěn ve 3,9 % cyklů. Byl pozorován nižší výskyt těžké **naucey a zvracení** (2,1 respektive 2,8 % pacientů).

Vyskytla se **zácpa** způsobená irinotekanem a/nebo loperamidem u 3,4 % pacientů.

Neutropenie byla zjištěna u 82,5 % pacientů a byla závažná (počet neutrofilů < 500 buněk/mm³) u 9,8 % pacientů. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl v 67,3 % počet neutrofilů pod 1000 buněk/mm³, včetně 2,7 % s počtem neutrofilů < 500 buněk/mm³. Úplné normalizace bylo obvykle dosaženo během 7-8 dnů.

Febrilní neutropenie byla hlášena u 3,4 % pacientů a v 0,9 % léčebných cyklů.

Infekce se vyskytly přibližně u 2 % pacientů (0,5 % léčebných cyklů), byly spojeny se závažnou neutropenií přibližně u 2,1 % pacientů (0,5 % léčebných cyklů) a v 1 případě skončily smrtí.

Anemie byla hlášena u 97,2 % pacientů (2,1 % s hodnotou hemoglobinu < 8 g/dl).

Trombocytopenie (< 100 000 buněk/mm³) byla pozorována u 32,6 % pacientů a 21,8 % cyklů. Závažná trombocytopenie (< 50 000 buněk /mm³) nebyla hlášena.

Akutní cholinergní syndrom Těžký přechodný akutní cholinergní syndrom byl pozorován u 1,4 % pacientů v kombinované terapii.

Astenie byla závažná u 6,2 % pacientů v kombinované terapii. Příčinný vztah k irinotekanu nebyl jednoznačně prokázán.

Pyrexie bez přítomnosti infekce a bez doprovodné těžké neutropenie se vyskytla u 6,2 % pacientů v kombinované terapii.

Vyšetření

Byly pozorovány přechodné sérové hladiny (Stupeň 1 a 2) ALT, AST, alkalické fosfatázy nebo bilirubinu u 15 %, 11 %, 11 %, resp. 10 % pacientů bez přítomnosti progredujících jaterních metastáz. Přechodný Stupeň 3 byl pozorován u 0 %, 0 %, 0 %, resp. 1 % pacientů. Stupeň 4 nebyl pozorován.

Velmi vzácně byl hlášen vzestup amylázy a/nebo lipázy.

Vzácně byla hlášena hypokalemie a hyponatremie, většinou v souvislosti s průjmem a zvracením.

DALŠÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY HLÁŠENÉ V KLINICKÝCH STUDIÍCH S IRINOTEKANEM PŘI TÝDENNÍM PODÁVÁNÍ

Následující nežádoucí účinky byly také hlášeny v klinických studiích s irinotekanem: bolest, sepse, ano rektální poruchy, GI kandidová infekce, hypomagnesemie, vyrážka, kožní příznaky, poruchy chůze, zmatenost, bolest hlavy, synkopa, návaly horka, bradykardie, infekce močového ústrojí, bolest prsů, zvýšení gamaglutamyltransferázy, extravazace a syndrom nádorového rozpadu, kardiovaskulární poruchy (angina pectoris, srdeční zástava, infarkt myokardu, ischemie myokardu, periferní vaskulární porucha, vaskulární porucha) a tromboembolické příhody (arteriální trombóza, mozkový infarkt, cerebrovaskulární příhoda, trombóza hlubokých žil, periferní embolizace, plicní embolizace, tromboflebitida, trombóza a náhlá smrt). (viz bod 4.4.)

POSTMARKETINGOVÉ ZKUŠENOSTI

Frekvence nežádoucích účinků z postmarketingového sledování nejsou známé (z dostupných dat je nelze odhadnout).

Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Preferovaný termín
Infekce a infestace	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembranózní kolitida, z níž jedna byla potvrzena bakteriologicky (<i>Clostridium difficile</i>) • Sepse • Mykotické infekce* • Virové infekce†
Poruchy krve a lymfatického systému	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopenie s antikoagulačními protilátkami
Poruchy imunitního systému	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersenzitivita • Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	<ul style="list-style-type: none"> • Dehydratace (způsobená průjmem a zvracením) • Hypovolémie
Poruchy nervového systému	<ul style="list-style-type: none"> • Porucha řeči zpravidla přechodného charakteru, v některých případech byla příhoda připisována cholinergnímu syndromu, pozorovanému během nebo krátce po infuzi irinotekanu • Parestezie • Nedobrovolné svalové kontrakce*
Srdeční poruchy	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertenze (během nebo po infuzi) • Srdeční a oběhové selhání*
Cévní poruchy	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<ul style="list-style-type: none"> • Intersticiální plicní onemocnění projevující se plicními infiltráty je během léčby irinotekanem méně časté; byly hlášeny rané příznaky jako dyspnoe (viz bod 4.4). • Dyspnoe (viz bod 4.4) • Škytavka
Gastrointestinální poruchy	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinální obstrukce • Ileus: byly také hlášeny případy ileu bez předcházejí kolitidy • Megakolon • Gastrointestinální krvácení • Kolitida; v některých případech byla kolitida komplikovaná ulcerací, krvácením, ileem nebo infekcí. • Tyflitida • Ischemická kolitida • Ulcerózní kolitida • Symptomatické nebo asymptomatické zvýšení pankreatických enzymů • Intestinální perforace
Poruchy jater a žlučových cest	<ul style="list-style-type: none"> • Steatohepatitida • Steatóza jater
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<ul style="list-style-type: none"> • Křeče
Poruchy ledvin a močových cest	<ul style="list-style-type: none"> • Zhoršení renálních funkcí a akutní renální selhání obvykle u pacientů, kteří mají infekci a/nebo snížený objem tělesných tekutin v důsledku těžké gastrointestinální toxicity* † • Renální insuficience* †
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<ul style="list-style-type: none"> • Kožní reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<ul style="list-style-type: none"> • Reakce v místě infuze
Vyšetření	<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšení amylázy • Zvýšení lipázy

	<ul style="list-style-type: none"> • Hypokalemie • Hyponatremie, většinou spojená s průjmem a zvracením • Zvýšení transaminázy (tj. AST a ALT) bez přítomnosti progredujících jaterních metastáz bylo hlášeno velmi vzácně
<p>*např. Pneumocystis jirovecii, bronchopulmonální aspergillóza, systémová kandidóza. †např. Herpes zoster, influenza, reaktivace hepatitidy B, cytomegalovirová kolitida. *Méně časté případy renální insuficience, hypotenze nebo srdečního a oběhového selhání byly pozorovány u pacientů s epizodami dehydratace, která byla spojena s průjmem, zvracením nebo sepsí.</p>	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10 Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

4.9 Předávkování

Příznaky

Bylo hlášeno předávkování při dávce, přibližně do dvojnásobku doporučené terapeutické dávky, což může být fatální. Nejvýznamnější hlášené nežádoucí reakce byly těžká neutropenie a těžký průjem.

Management

Neexistuje žádné specifické antidotum pro irinotekan. Maximální podpůrná léčba má být zavedena pro prevenci dehydratace v důsledku průjmu a pro léčbu jakékoliv infekční komplikace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory topoizomerázy I (top I),
ATC kód: L01CE02

Mechanismus účinku

Experimentální údaje

Irinotekan je semisyntetický derivát camptothecinu. Jde o protinádorovou látku, která působí jako specifický inhibitor DNA topoizomerázy I. Je metabolizován karboxylesterázou ve většině tkání na SN-38, o němž bylo zjištěno, že je účinnější než irinotekan v purifikované topoizomeráze I a má výraznější cytotoxický účinek než irinotekan proti různým myším a lidským nádorovým buněčným liniím. Inhibice DNA topoizomerázy I irinotekanem nebo SN-38 indukuje léze jednořetězcové DNA, které blokují DNA replikační vidlici a jsou zodpovědné za cytotoxicitu. Bylo zjištěno, že tato cytotoxická aktivita je nezávislá na čase a že je specifická pro S fázi.

In vitro nebylo zjištěno, že by irinotekan a SN-38 byly významně rozpoznávány P-glykoproteinem MDR a vykazují cytotoxické aktivity proti buněčným liniím rezistentním na doxorubicin a vinblastin.

Irinotekan má dále širokou protinádorovou účinnost *in vivo* proti myším nádorovým modelům (duktální adenokarcinom pankreatu P03, adenokarcinom prsu MA16/C, adenokarcinom tlustého střeva C38 a C51) a proti lidským xenoinplantátům (adenokarcinom tlustého střeva Co-4, adenokarcinom prsu Mx-1, adenokarcinomy žaludku ST-15 a SC-16). Irinotekan je také účinný proti nádorům exprimujícím P-glykoprotein MDR (vincristin a doxorubicin rezistentní P388 leukemie).

Vedle protinádorové aktivity irinotekanu je nejvýznamnější farmakologický účinek irinotekanu inhibice acetylcholinesterázy.

Klinické údaje.

V kombinované terapii první volby metastazujícího kolorektálního karcinomu

V kombinované terapii s folinovou kyselinou a 5-fluoruracilem

Klinická studie fáze III byla provedena na 385 dosud neléčených pacientech s metastazujícím kolorektálním karcinomem, léčených buď ve dvoutýdenním režimu (viz bod 4.2) nebo v týdenním režimu. Ve dvoutýdenním léčebném režimu byl 1. den podáván irinotekan v dávce 180 mg/m² každé 2 týdny a poté následovala infuze kyseliny folinové (intravenózní infuze 200 mg/m² po dobu 2 hodin) a 5-fluoruracilu (intravenózní bolus 400 mg/m² následovaný intravenózní infuzí 600 mg/m² po dobu 22 hodin). 2. den byla podána stejná dávka kyseliny folinové a 5-fluoruracil ve stejném schématu. V týdenním léčebném režimu byl podáván irinotekan v dávce 80 mg/m² a následně infuze kyseliny folinové (500 mg/m² formou 2 hodinové intravenózní infuze) a pak 5-fluoruracilem (2300 mg/m² podáno jako 24 hodinová intravenózní infuze) po dobu 6 týdnů.

Ve studii kombinované terapie s 2 režimy popsány výše byla účinnost přípravku irinotekan hodnocena u 198 léčených pacientů:

	Kombinované režimy (n=198)		Týdenní schéma (n=50)		2týdenní schéma (n=148)	
	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA
Procento odpovědí (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-hodnota	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Medián doby do progresse (měsíce)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-hodnota	p<0,001		NS		p=0,001	
Medián doby trvání odpovědi (měsíce)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-hodnota	NS		p=0,043		NS	
Medián doby trvání odpovědi a stabilizace (měsíce)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-hodnota	p<0,001		NS		p=0,003	
Medián doby do selhání léčby (měsíce)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-hodnota	p=0,0014		NS		p<0,001	
Medián doby přežití (měsíce)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-hodnota	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluoruracil

FA: kyselina folinová

NS: nevýznamné

* dle protokolu populační analýzy

U týdenního režimu byl pozorován těžký průjem u 44,4 % pacientů léčených irinotekanem v kombinaci s 5FU/FA oproti 25,6 % pacientů léčených samotnou kombinací 5FU/FA. Incidence těžké neutropenie (počet neutrophilů <500 buněk/mm³) byla 5,8 % u pacientů léčených irinotekanem v kombinaci s 5FU/FA a 2,4 % u pacientů léčených samotným 5FU/FA.

Dále pak, medián doby do trvalého zhoršení celkového stavu byl významně vyšší u skupiny pacientů léčených irinotekanem než u skupiny léčené samostatnou kombinací 5FU/FA (p=0,046).

Kvalita života byla hodnocena v této studii fáze III pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30. Čas do trvalého zhoršení byla delší ve skupině s irinotekanem. Zhodnocení poměru celkový zdravotní stav/kvalita života bylo trochu lepší u skupiny s irinotekanem, i když nebyl významný a ukazoval, že účinnost irinotekanu v kombinaci je efektivní, aniž by ovlivňovala kvalitu života.

V kombinované terapii s bevacizumabem

Dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná klinická studie fáze III hodnotila bevacizumab v kombinaci s irinotekanem/5FU/FA jako léčbu první linie u pacientů s metastázujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta (studie AVF2107g). Přidání bevacizumabu ke kombinaci irinotekanu/5FU/FA vedlo ke statisticky významnému zvýšení celkové doby přežití. Klinický přínos, měřený jako celkové přežití byl viditelný u všech předem vybraných podskupin pacientů, včetně pacientů definovaných podle věku, pohlaví, stavu tělesné výkonnosti, lokalizace primárního nádoru, počtu postižených orgánů a trvání metastatického onemocnění. Více informací je také uvedeno v Souhrnu údajů o přípravku pro bevacizumab. Výsledky Studie AVF2107g jsou shrnuty v tabulce níže.

AVF2107g		
	Rameno 1 Irinotecan/5FU/FA/placebo	Rameno 2 Irinotecan/5FU/FA/Avastin ^a
Počet pacientů	411	402
Celková doba přežití		
Medián doby (měsíce)	15,6	20,3
95% interval spolehlivosti	14,29-16,99	18,46-24,18
Procento rizika ^b		0,660
p-hodnota		0,00004
Doba přežití bez progresse		
Medián doby	6,2	10,6
Procento rizika		0,54
p-hodnota		<0,0001
Míra celkové odpovědi		
procenta (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2-39,6	39,9-49,8
p-hodnota		0,0036
Trvání odpovědi		
Medián doby	7,1	10,4
25-75 percentil (měsíce)	4,7-11,8	6,7-15,0

^a 5 mg/kg každé 2 týdny

^b relativní ke kontrolnímu rameni

V kombinované terapii s cetuximabem:

EMR 62 202-013: Tato randomizovaná studie u pacientů s metastázujícím kolorektálním karcinomem, u kterých metastazující choroba dosud nebyla léčena, porovnávala kombinaci cetuximabu a irinotekanu plus infuze 5-fluoruracilu/kyseliny folinové (5-FU/FA) (599 pacientů) se stejnou chemoterapií bez cetuximabu (599 pacientů). Podíl pacientů s tumorem vykazujícím gen KRAS divokého typu na celkové populaci pacientů s hodnotitelným stavem genu KRAS byl 64 %. Údaje o účinnosti v této studii jsou shrnuty v tabulce níže.

	Celková populace		KRAS divoký-typ populace	
Proměnná/statistika	Cetuximab plus FOLFIRI (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Cetuximab plus FOLFIRI (n=172)	FOLFIRI (n=176)
ORR				
% (95%CI)	46,9(42,9, 51,0)	38,7(34,8, 42,8)	59,3(51,6, 66,7)	43,2(35,8, 50,9)
p-hodnota	0,0038		0,0025	
PFS				
Poměr rizik (95% CI)	0,85(0,726, 0,998)		0,68(0,501, 0,934)	
p-hodnota	0,0479		0,0167	

CI=interval spolehlivosti, FOLFIRI=Irinotkan plus infuze 5FU/FA, ORR=četnost objektivní odpovědi (pacienti s kompletní nebo částečnou odpovědí), PFS=progresivní doba přežití

V kombinované terapii s kapecitabinem

Data z randomizované, kontrolované studie fáze III (CAIRO) podporují použití kapecitabinu v zahajovací dávce 1000 mg/m² po dobu 2 týdnů každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem jako léčbu v první linii u pacientů s metastázujícím kolorektálním karcinomem. Bylo randomizováno 820 pacientů, kteří dostávali buď sekvenční léčbu (n=410) nebo kombinovanou léčbu (n=410). Sekvenční léčba sestávala z léčby kapecitabinem v první linii (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní), irinotekanem v druhé linii (350 mg/m² 1. den) a kombinací kapecitabinu (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m² 1. den) ve třetí linii. Kombinovaná léčba sestávala z léčby kapecitabinem v první linii (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní) kombinovaným s irinotekanem (250 mg/m² 1. den) (XELIRI) a kapecitabinem (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní) a oxaliplatinou (130 mg/m² 1. den) v druhé linii. Všechny léčebné cykly byly podány v intervalech 3 týdnů. Při léčbě v první linii byl medián doby přežití bez progresu u populace podle léčebného záměru (intent-to-treat population) 5,8 měsíce (95% interval spolehlivosti, 5,1 až 6,2 měsíce) u kapecitabinu v monoterapii a 7,8 měsíce (95% interval spolehlivosti, 7,0 až 8,3 měsíce) u XELIRI (p=0,0002).

Data z předběžné analýzy multicentrické, randomizované, kontrolované studie fáze II (AIO KRK 0604) podporují použití kapecitabinu v zahajovací dávce 800 mg/m² po dobu 2 týdnů každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem a bevacizumabem v léčbě v první linii u pacientů s metastázujícím kolorektálním karcinomem. Do skupiny léčené kapecitabinem v kombinaci s irinotekanem (XELIRI) a bevacizumabem bylo randomizováno 115 pacientů: kapecitabin (800 mg/m² dvakrát denně po dobu 2 týdnů, následuje 7 dní bez léčby), irinotekan (200 mg/m² ve formě 30minutové infuze 1. den každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg ve formě 30 až 90minutové infuze 1. den každé 3 týdny); celkem 118 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené kapecitabinem v kombinaci s oxaliplatinou a bevacizumabem: kapecitabin (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 2 týdnů, následuje 7 dní bez léčby), oxaliplatinou (130 mg/m² ve formě 2hodinové infuze 1. den každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg ve formě 30 až 90minutové infuze 1. den každé 3 týdny). Přežití bez progresu 6 měsíců po léčbě bylo u populace podle léčebného záměru (intent-to-treat population) 80 % (XELIRI plus bevacizumab) versus 74 % (XELOX plus bevacizumab). Celková míra odpovědi (úplná odpověď plus částečná odpověď) byla 45 % (XELOX plus bevacizumab) versus 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

V monoterapii při léčbě metastázujícího kolorektálního karcinomu ve druhé linii

Do klinických studií fáze II/III bylo zařazeno více než 980 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem v třítydenním dávkovacím režimu, u kterých selhala předchozí terapie s 5-fluoruracilem. Účinnost irinotekanu byla hodnocena na 765 pacientech s dokumentovanou progresí při terapii 5-FU v době zařazení do studie.

Fáze III						
Irinotekan versus podpůrná léčba				Irinotekan versus 5-FU		
	Irinotekan n=183	Podpůrná léčba n=90	p-hodnota	Irinotekan n=127	5-FU n= 129	p-hodnota
Přežití bez progresse 6 měsíců (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03
Přežití po 12 měsících (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,035
Medián přežití	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: neuplatňuje se

*Statisticky signifikantní rozdíly

Ve studiích fáze II provedených u 455 pacientů ve třítydenním dávkovacím režimu, bylo přežití bez progresse 6 měsíců po léčbě 30 % a medián přežití byl 9 měsíců. Medián doby do progresse byl 18 měsíců. Navíc, byly provedeny nekomparativní studie fáze II zahrnující 304 pacientů léčených týdním dávkovacím režimu v dávce 125 mg/m² podávané intravenózní infuzí po dobu 90 minut 4 po sobě jdoucí týdně, následované dvoutýdenní přestávkou v léčbě. V těchto studiích byl medián doby do progresse 17 týdnů a medián doby přežití byl 10 měsíců. Podobný bezpečnostní profil byl pozorován u týdním dávkovacího schématu u 193 pacientů při počáteční dávce 125 mg/m², ve srovnání s třítydenním dávkovacím schématem. Medián doby do nástupu první tekuté stolice byl 11 dní.

V kombinaci s cetuximabem po selhání cytotoxické terapie zahrnující irinotekan

Účinnost kombinace cetuximabu s irinotekanem byla sledována ve dvou klinických studiích. Kombinovanou léčbu užívalo celkem 356 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), u nichž v nedavné době selhala cytotoxická terapie zahrnující irinotekan a kteří měli stav tělesné výkonnosti podle Karnofskyho 60, nicméně většina z nich měla tělesné výkonnosti podle Karnofskyho >80.

EMR 62 202-07: v této randomizované studii byla porovnána kombinace cetuximabu a irinotekanu (218 pacientů) s monoterapií cetuximabu (111 pacientů).

IMCL CP02-9923: tato otevřená jednoramenná studie hodnotila kombinovanou léčbu u 138 pacientů.

V tabulce uvedené dále jsou shrnuty údaje o účinnosti těchto studií:

Studie	N	ORR		DCR		PFS (měsíce)		OS (měsíce)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Medián	95% CI	Medián	95% CI
Cetuximab + irinotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5 až 29,1	121 (55,5)	48,6 až 62,2	4,1	2,8 až 4,3	8,6	7,6 až 9,6
IMCL CP02- 9923	138	21 (15,2)	9,7 až 22,3	84 (60,9)	52,2 až 69,1	2,9	2,6 až 4,1	8,4	7,2 až 10,3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7 až 18,1	36 (32,4)	23,9 až 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

CI=interval spolehlivosti, DCR=míra kontroly choroby (pacienti s úplnou odpovědí, částečnou odpovědí nebo stabilizovanou chorobou po dobu nejméně 6 týdnů), ORR=míra objektivní odpovědi na léčbu (pacienti s úplnou nebo částečnou odpovědí), OS=celková doba přežití, PFS=doba přežití bez progresse choroby

Účinnost kombinace cetuximabu s irinotekanem byla lepší než účinnost monoterapie cetuximabem z hlediska míry objektivní odpovědi (ORR), míry kontroly choroby (DCR), a doby přežití bez progresu choroby (PFC). V randomizované studii nebyl prokázán žádný efekt na celkovou dobu přežití (procenta rizika 0,91, $p=0,48$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

Na konci infuze byly v doporučené dávce 350 mg/m² průměrné maximální plazmatické koncentrace irinotekanu a SN-38 7,7 µg/ml a 56 ng/ml a průměrná plocha pod křivkou (AUC) byla 34 µg.hod/ml a 451 ng.hod/ml. Velká interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů je obecně pozorována u SN-38.

Distribuce

Studie fáze I u 60 pacientů s dávkovacím režimem 30minutové intravenózní infuze 100 až 750 mg/m² každé tři týdny, objem distribuce v rovnovážném stavu (V_{ss}): 157 l/m².

In vitro byla vazba plazmatických bílkovin pro irinotekan a SN-38 přibližně 65%, respektive 95%.

Biotransformace

Studie o hmotnostní bilanci a metabolismu s léčivým přípravkem označeným 14C ukázaly, že více než 50 % intravenózně podané dávky irinotekanu je vyloučeno jako nezměněné léčivo, 33 % ve stolici, hlavně žlučí a 22 % v moči.

Dvě metabolické cesty jsou zodpovědné každá minimálně za 12% dávky:

- Hydrolyza karboxylesterázou na aktivní metabolit SN-38, SN-38 je eliminován hlavně glukuronidací a dále biliární a renální exkrecí (méně než 0,5 % dávky irinotekanu). N-38 glukuronid je následně pravděpodobně hydrolyzován ve střevě.
- Oxidace závislá na enzymu cytochrom P450 3A vedoucí k otevření zevního piperidinového kruhu se vznikem APC (derivát kyseliny aminopentanoové) a NPC (primární aminový derivát) (viz bod 4.5).
- Nezměněný irinotekan je hlavní entitou v plazmě a je následovaný APC, SN-38 glukuronidem a SN-38. Pouze SN-38 má významnou cytotoxickou aktivitu.

Eliminace

Ve fázi I studie u 60 pacientů s dávkovacím režimem 30minutové nitrožilní infuze 100 mg/m² až 750 mg/m² každé tři týdny ukázal irinotekan bifázický nebo trifázický eliminační profil. Průměrná plazmatická clearance byla 15 l/h/m². Průměrný plazmatický poločas první fáze trifázického modelu byl 12 minut, druhé fáze 2,5 hodiny a poločas poslední fáze byl 14,2 hodin. SN-38 vykazuje bifázický eliminační profil se středním poločasem eliminace konečné fáze 13,8

Clearance přípravku Irinotecan Kabi je snížena asi o 40 % u pacientů s bilirubinemií mezi 1,5 a 3 násobkem horní hranice normy. U těchto pacientů vede dávka irinotekanu 200 mg/m² k plazmatické expozici léku srovnatelné s pozorovanou při dávce 350 mg/m² u pacientů s rakovinou s normálními jaterními parametry.

Linearita/nelinearita

Populační farmakokinetická analýza irinotekanu byla provedena u 148 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, léčených různými schémata a v různých dávkách ve studiích fáze II. Farmakokinetické parametry odhadnuté pomocí modelu se třemi kompartmenty byly podobné těm pozorovaným ve studiích fáze I. Ve všech studiích bylo prokázáno, že expozice irinotekanu (CPT-11) a SN-38 se zvyšuje úměrně dávce podávané CPT-11; jejich farmakokinetika je nezávislá na počtu předchozích cyklů a rozvrhu podávání.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Intenzita hlavních toxicit, které se vyskytly u irinotekanu (např. leukoneutropenie a průjem), souvisí s expozicí (AUC) původnímu léku a metabolitu SN-38. Byly pozorovány významné korelace mezi

hematologickou toxicitou (pokles bílých krvinek a neutrofilů u nadir) nebo intenzitou průjmu a hodnotami AUC irinotekanu a metabolitu SN-38 v monoterapii.

Pacienti se sníženou aktivitou UGT1A1

Uridindifosfát glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1) se podílí na metabolické deaktivaci SN-38, aktivního metabolitu irinotekanu na neaktivní glukuronid SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 je vysoce polymorfní, což má za následek různou interindividuální metabolickou kapacitu. Nejlépe charakterizované genetické varianty UGT1A1 jsou UGT1A1*28 a UGT1A1*6. Tyto varianty a další vrozené deficitory exprese UGT1A1 (jako je Gilbertův syndrom a Criglerův-Najjarův syndrom) jsou spojeny se sníženou aktivitou tohoto enzymu.

Pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1 (např. homozygoti pro varianty UGT1A1*28 nebo *6), jsou po podání irinotekanu v důsledku akumulace SN-38 vystaveni zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků, jako je neutropenie a průjem. Podle údajů z několika metaanalýz je riziko vyšší u pacientů užívajících irinotekan v dávkách >180 mg/m² (viz bod 4.4).

K identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem výskytu těžké neutropenie a průjmu lze použít genotypizaci UGT1A1. Homozygoti UGT1A1*28 se vyskytují s frekvencí 8-20 % v evropské, africké, blízkovýchodní a latinskoamerické populaci. Varianta *6 v těchto populacích téměř chybí. V populaci východní Asie je frekvence *28/*28 asi 1-4 %, *6/*28 se vyskytuje v 3-8 % a *6/*6 v 2-6 %. V populaci střední a jižní Asie se frekvence *28/*28 pohybuje kolem 17 %, *6/*28 se vyskytuje ve 4 % a *6/*6 v 0,2 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irinotekan a SN-38 byly mutagenní *in vitro* v testu chromozomálních aberací na buňkách CHO a také v *in vivo* testu mikrojader u myší.

Nicméně bylo prokázáno, že postrádají jakýkoliv mutagenní potenciál v Amesově testu.

U potkanů léčených jednou týdně po dobu 13 týdnů s maximální dávkou 150 mg/m² (což je méně než polovina doporučené dávky pro člověka) nebyly hlášeny žádné nádory související s léčbou 91 týdnů po ukončení léčby.

Studie toxicity jednorázové nebo opakované dávky s irinotekanem byly provedeny u myší, potkanů a psů. Hlavní toxické účinky byly pozorovány na hematopoetický a lymfatický systém. U psů byl zaznamenán pozdní průjem spojený s atrofií a fokální nekrózou střevní sliznice. U psů byla současně pozorována alopecie.

Závažnost těchto účinků byla závislá na dávce a příznaky byly reverzibilní.

Reprodukce

Irinotekan byl teratogenní u potkanů a králíků v dávkách nižších než terapeutická dávka pro člověka. U potkanů prokazovala mláďata s externími abnormalitami narozená léčeným zvířatům pokles fertility. To nebylo pozorováno u morfologicky normálních mláďat. U březích potkanů došlo ke snížení hmotnosti placenty a u mláďat ke snížení životaschopnosti plodu a zvýšení abnormálního chování.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

sorbitol (E420)

kyselina mléčná

voda pro injekci

hydroxid sodný (pro úpravu pH)

kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s ostatními léčivými přípravky mimo těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti neotevřené lahvičky je 2 roky.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita léčivého přípravku po naředění byla prokázána po 24 hodin při teplotě do 25 °C a po 48 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska se musí přípravek použít ihned. Není-li přípravek použit ihned, doba a způsob uchování před dalším použitím jsou na odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud naředění nebylo prováděno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání rozpuštěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Irinotecan Kabi 40 mg/2 ml a 100 mg/5 ml koncentrát pro infuzní roztok: hnědé 6 ml injekční lahvičky z tubulárního skla typu I, uzavřené chlorobutylovou nebo bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem. Každá injekční lahvička může, ale nemusí být zabalena do plastového smršťovacího přebalu.

Irinotecan Kabi 300 mg/15 ml koncentrát pro infuzní roztok: hnědé 20 ml injekční lahvičky z tubulárního skla typu I, uzavřené chlorobutylovou nebo bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem. Každá injekční lahvička může, ale nemusí být zabalena do plastového smršťovacího přebalu.

Irinotecan Kabi 500 mg/25 ml koncentrát pro infuzní roztok: hnědé 30 ml injekční lahvičky z tubulárního skla typu I, uzavřené chlorobutylovou nebo bromobutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem. Každá injekční lahvička může, ale nemusí být zabalena do plastového smršťovacího přebalu.

Velikost balení:

1x100 mg/5 ml

1x40 mg/2 ml

1x300 mg/15 ml

1x500 mg/25 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci a přípravku a pro zacházení s ním

Manipulace

Stejně jako u dalších protinádorových přípravků je třeba dbát opatrnosti při manipulaci s přípravkem Irinotecan Kabi. Je zapotřebí používat brýle, masku a rukavice. Roztok může přenášet za aseptických podmínek vyškolený personál v určené zóně. Je třeba dbát bezpečnostních opatření, aby nedošlo ke kontaktu koncentrátu s pokožkou nebo sliznicemi.

Irinotekan hydrochlorid je třeba připravovat a zacházet s ním s opatrností, podobně jako v případě jiných protinádorových léků. Je nutné používat brýle, masku a rukavice. Pokud dojde ke kontaktu roztoku irinotekanu nebo infuzního roztoku s kůží, okamžitě ji opláchněte a omyjte důkladně vodou a mýdlem. Pokud dojde ke kontaktu roztoku nebo infuze irinotekanu se sliznicemi, okamžitě je opláchněte vodou.

Příprava pro podání nitrožilní infuze

Podobně jako v případě jiných injekčních léků, MUSÍ BÝT ROZTOK IRINOTEKANU NAŘEDĚN ASEPTICKY (viz bod 6.3).

Instrukce pro ředění

Irinotecan Kabi je určený pro podávání nitrožilní infuzí po naředění v doporučených prostředcích, buď v 0,9% roztoku chloridu sodného pro infuze nebo v 5% roztoku glukózy pro infuze. Asepticky odeberte požadované množství koncentrát pro infuzní roztok irinotekan z lahvičky pomocí kalibrované stříkačky a vstříkněte jej do infuzní lahve nebo infuzního vaku o objemu 250 ml. Infuzi je třeba řádně promíchat ručním otáčením.

Konečný roztok je čirý, bezbarvý až světle žluté barvy a bez viditelných částic.

Pokud se objeví jakékoliv usazeniny v lahvičkách nebo po naředění, je třeba přípravek zlikvidovat v souladu se standardními postupy pro cytotoxické prostředky.

Bezpečnostní pokyny pro přípravu infuzního roztoku přípravku Irinotecan Kabi.

1. Má být použita ochranná komora a je třeba používat ochranné rukavice a mít na sobě ochranný plášť. Pokud nemáte ochrannou komoru, je zapotřebí použít ochrannou ústní roušku a ochranné brýle.
2. Otevřené nádoby, jako jsou injekční lahvičky, infuzní láhve, použité kanyly, injekční stříkačky, katetry, trubičky a zbytky cytostatik jsou považovány za nebezpečný materiál podléhající likvidaci v souladu s místními předpisy pro nakládání s NEBEZPEČNÝM ODPADEM.
3. V případě rozlití postupujte následovně:
 - noste ochranný oděv
 - rozbité sklo posbírejte a umístěte do nádoby určené pro NEBEZPEČNÝ ODPAD
 - kontaminované povrchy důkladně omyjte velkým množstvím studené vody
 - omyté povrchy důkladně vytřete a materiál použitý k vytírání zlikvidujte jako NEBEZPEČNÝ ODPAD
4. V případě, že dojde ke kontaktu přípravku Irinotecan Kabi s pokožkou, je třeba postižené místo opláchnout pod tekoucí vodou a omýt mýdlem a vodou. V případě kontaktu se sliznicí, omyjte postižené místo důkladně vodou. Máte-li jakékoliv potíže, navštivte lékaře.
5. V případě, že dojde ke kontaktu přípravku Irinotecan Kabi s očima, důkladně je vypláchněte velkým množstvím vody. Ihned kontaktujte očního lékaře.

Likvidace

Všechny materiály použité ke zředění a podávání stejně jako zbytky léčivého přípravku se musí zlikvidovat podle standardních nemocničních postupů vyžadovaných u cytostatik a podle platných předpisů o nakládání s cytotoxickým odpadem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/006/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 4. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 4. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 12. 2024