

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Koncentrát obsahuje 20 mg/ml trihydrátu irinotekan-hydrochloridu (odpovídá 17,33 mg/ml irinotekanu).

Jedna injekční lahvička o objemu 2 ml obsahuje 40 mg trihydrátu irinotekan-hydrochloridu (40 mg/2 ml) odpovídající 34,66 mg irinotekanu.

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje 100 mg trihydrátu irinotekan-hydrochloridu (100 mg/5 ml) odpovídající 86,65 mg irinotekanu.

Jedna injekční lahvička o objemu 15 ml obsahuje 300 mg trihydrátu irinotekan-hydrochloridu (300 mg/15 ml) odpovídající 259,95 mg irinotekanu.

Jedna injekční lahvička o objemu 25 ml obsahuje 500 mg trihydrátu irinotekan-hydrochloridu (500 mg/25 ml) odpovídající 433,25 mg irinotekanu.

Jedna injekční lahvička o objemu 37,5 ml obsahuje 750 mg trihydrátu irinotekan-hydrochloridu (750 mg/37,5 ml) odpovídající 649,87 mg irinotekanu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Sorbitol

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 90 mg sorbitolu (E 420) ve 2 ml roztoku, což odpovídá 90 mg/2 ml.

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 225 mg sorbitolu (E 420) v 5 ml roztoku, což odpovídá 225 mg/5 ml.

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 675 mg sorbitolu (E 420) v 15 ml roztoku, což odpovídá 675 mg/15 ml.

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 1125 mg sorbitolu (E 420) v 25 ml roztoku, což odpovídá 1125 mg/25 ml.

Irinotecan AmaroX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 1688 mg sorbitolu (E 420) v 37,5 ml roztoku, což odpovídá 1688 mg/37,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Světle žlutý roztok bez viditelných částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Irinotecan AmaroX je určen k léčbě pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem:

- v kombinaci s fluoruracilem a kyselinou folinovou u pacientů bez předchozí chemoterapie pokročilého onemocnění.
- v monoterapii u pacientů, u kterých selhala léčba standardním režimem obsahujícím fluoruracil.

V kombinaci s cetuximabem je přípravek Irinotecan AmaroX indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, který exprimuje receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) a vykazující gen RAS divokého typu, bez předchozí léčby pro metastazující onemocnění, či u kterých došlo k selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan (viz bod 5.1).

V kombinaci s fluoruracilem, kyselinou folinovou a bevacizumabem je přípravek Irinotecan AmaroX indikován jako lék první volby u pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta.

Přípravek Irinotecan AmaroX je v kombinaci s kapecitabinem a bevacizumabem či bez něj indikován jako lék první volby k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Doporučené dávkování:

Monoterapie (dříve léčení pacienti)

Doporučená dávka přípravku Irinotecan AmaroX je 350 mg/m² podaná ve formě intravenózní infuze po dobu 30-90 minut každé 3 týdny (viz body 4.4 a 6.6).

Kombinovaná terapie (dříve neléčení pacienti)

Bezpečnost a účinnost přípravku Irinotecan AmaroX v kombinaci s fluoruracilem (5FU) a kyselinou folinovou (FA) byla posouzena v následujícím léčebném režimu (viz bod 5.1).

- Irinotecan AmaroX + 5FU/FA ve dvoutýdenním léčebném režimu

Doporučená dávka přípravku Irinotecan AmaroX je 180 mg/m² podaná každé 2 týdny ve formě intravenózní infuze po dobu 30-90 minut, následovaná infuzí s kyselinou folinovou a fluoruracilem.

Dávkování a způsob podání současně aplikovaného cetuximabu naleznete v informacích pro přípravky s touto léčivou látkou.

Obvykle se podává stejná dávka irinotekanu jako v posledních cyklech předchozí léčby zahrnující irinotekan. Irinotekan nesmí být podán dříve než 1 hodinu po ukončení infuze cetuximabu.

Dávkování a způsob podání bevacizumabu naleznete v souhrnu údajů o přípravku s bevacizumabem.

Pro dávkování a způsob podávání v kombinaci s kapecitabinem, viz bod 5.1 a dále v souhrnu údajů o přípravku s kapecitabinem.

Úprava dávky:

Přípravek Irinotecan AmaroX je možno podávat až po úpravě všech nežádoucích účinků na stupeň 0, případně 1, dle hodnocení NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) a po úplném ústupu průjmu, který se objevil v souvislosti s léčbou.

Při podání následující infuze v průběhu léčby má být dávka přípravku Irinotecan AmaroX, případně 5FU, snížena podle nejvyššího stupně nežádoucích účinků pozorovaných po předchozí infuzi. Léčba má být odložena o 1 až 2 týdny, aby mohlo dojít k úpravě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou.

Při výskytu následujících nežádoucích účinků snížíme dávku přípravku Irinotecan AmaroX a/nebo 5-FU o 15-20 %:

- hematologická toxicita [neutropenie stupeň 4, febrilní neutropenie (neutropenie stupeň 3-4 a horečka stupeň 2-4), trombocytopenie a leukopenie (stupeň 4)],

- nehematologická toxicita (stupeň 3-4).

Doporučení pro úpravu dávky cetuximabu, pokud je podáván v kombinaci s irinotekanem, se musí řídit informacemi o přípravku pro tento léčivý přípravek.

V kombinaci s kapecitabinem je pro pacienty od 65 let 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.

Délka léčby:

Léčba přípravkem Irinotecan AmaroX má pokračovat do objektivní progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pacienti s poruchou funkce jater:

V monoterapii: úvodní dávka přípravku Irinotecan AmaroX má být u pacientů se stavem tělesné výkonnosti ≤ 2 určena podle hladiny bilirubinu v krvi [do trojnásobku horní hranice normálních hodnot (ULN)] u pacientů s hyperbilirubinemií a protrombinovým časem vyšším než 50 % je snížena clearance irinotekanu (viz bod 5.2), a proto je zvýšené riziko hepatotoxicity. Proto je nutné u těchto pacientů každý týden sledovat kompletní krevní obraz.

- U pacientů s hladinou bilirubinu do 1,5násobku ULN je doporučená dávka přípravku Irinotecan AmaroX 350 mg/m².
- přípravku Irinotecan AmaroX Pacienti s hladinou bilirubinu vyšší než 3násobek ULN nesmí být přípravkem Irinotecan AmaroX léčeni (viz body 4.3 a 4.4).

O pacientech s poruchou funkce jater léčených přípravkem Irinotecan AmaroX v kombinaci nejsou k dispozici žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Použití přípravku Irinotecan AmaroX se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože u této skupiny pacientů nebyly provedeny žádné studie. (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti:

U starších pacientů nebyly provedeny specifické farmakokinetické studie. Nicméně vzhledem k vyšší četnosti zhoršených biologických funkcí má být u těchto pacientů dávka stanovena velmi opatrně. Tato skupina pacientů vyžaduje intenzivní dohled (viz bod 4.4).

Pediatrická populace:

Účinnost a bezpečnost přípravku Irinotecan AmaroX u dětí nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Opatření, která je třeba přijmout před manipulací a podáváním léčivého přípravku

Informace týkající se ředění před podáním naleznete v bodě 6.6.

4.3. Kontraindikace

- Chronické zánětlivé onemocnění střev a/nebo střevní obstrukce (viz bod 4.4).
- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kojení (viz body 4.4 a 4.6).
- Hladina bilirubinu > 3násobek hodnoty horní hranice normálních hodnot (viz bod 4.4).
- Těžké poškození kostní dřeně.
- Stav tělesné výkonnosti > 2 dle WHO klasifikace.
- Souběžné použití s třezalkou tečkovanou (viz bod 4.5)
- Živé atenuované vakcíny (viz bod 4.5).

Kontraindikace cetuximabu nebo bevacizumabu nebo kapecitabinu naleznete v informacích o přípravcích pro tyto léčivé přípravky.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Trihydrát irinotekan-hydrochlorid smí být podáván pouze na odděleních specializovaných na podávání cytostatik pod dohledem lékaře s kvalifikací pro chemoterapii.

Vzhledem k charakteru a výskytu nežádoucích účinků může být trihydrát irinotekan-hydrochlorid v následujících případech předepsán pouze po pečlivém zvážení očekávaného přínosu oproti možným terapeutickým rizikům:

- u pacientů s rizikovými faktory, zejména u pacientů se stavem tělesné výkonnosti 2 dle WHO klasifikace,
- ve vzácných případech, kde lze předpokládat, že pacienti nebudou schopni dodržovat doporučení týkající se zvládnutí nežádoucích účinků (nutnost okamžité a prodloužené léčby průjmu v kombinaci s příjmem velkého množství tekutin při výskytu pozdního průjmu). Pro takovéto pacienty je doporučena léčba za hospitalizace.

Používá-li se trihydrát irinotekan-hydrochlorid v monoterapii, je obvykle předepisován v třítydenním časovém režimu (jedna dávka každé 3 týdny). Nicméně u pacientů, které je třeba podrobněji sledovat nebo u kterých existuje určité riziko závažné neutropenie, lze uvažovat o týdenním režimu podávání (viz bod 5.1).

Pozdní průjem

Pacienti mají být upozorněni na riziko výskytu pozdního průjmu, který se může objevit za více než 24 hodin po podání trihydrátu irinotekan-hydrochlorid a kdykoliv před následujícím cyklem. V monoterapii byl medián doby výskytu první tekuté stolice 5. den po podání infuze trihydrátu irinotekan-hydrochloridu. Pacienti musí o výskytu průjmu urychleně informovat lékaře a ihned se musí zahájit vhodná léčba.

Zvýšené riziko průjmu je u pacientů s předchozí radioterapií v oblasti břicha/pánve, u pacientů s výchozí hyperleukocytózou, u pacientů se stavem tělesné výkonnosti ≥ 2 a u žen. Pokud není náležitě léčen, může být průjem život ohrožujícím stavem, zvláště trpí-li pacient zároveň neutropenií.

Jakmile se vyskytne první tekutá stolice, musí pacient začít pít velké množství tekutin obsahujících elektrolyty a ihned musí být zahájena vhodná protiprůjmová léčba. Léky proti průjmu pacientovi předepíše na oddělení, kde mu trihydrát irinotekan-hydrochlorid podali. Po propuštění z nemocnice si musí pacienti vyzvednout předepsané léčivé přípravky, aby mohli začít s léčbou průjmu hned, jak se objeví. Kromě toho musí o výskytu průjmu informovat lékaře nebo oddělení, kde byl trihydrát irinotekan-hydrochlorid podáván.

Aktuálně platná doporučená protiprůjmová léčba sestává z vysokých dávek loperamidu (počáteční dávka 4 mg a poté 2 mg každé dvě hodiny). V této léčbě je třeba pokračovat ještě 12 hodin po poslední tekuté stolici a nemá se upravovat. V žádném případě nesmí vzhledem k riziku vzniku paralytického ileu doba nepřetržitého podávání překročit 48 hodin, ani nesmí být podávání kratší než 12 hodin.

Pokud je průjem doprovázen závažnou neutropenií (počet neutrofilů < 500 buněk/mm³), je nutné podat kromě léků proti průjmu profylakticky širokospektré antibiotikum.

Navíc k antibiotické léčbě se ke zvládnutí průjmu doporučuje v následujících případech hospitalizace:

- Průjem doprovázený horečkou.
- Těžký průjem (vyžadující intravenózní hydrataci).
- Průjem přetrvávající déle než 48 hodin po zahájení léčby vysokými dávkami loperamidu.

Loperamid se nesmí podávat profylakticky, ani pacientům, kteří v předchozích cyklech trpěli pozdním průjmem.

U pacientů, kteří trpěli těžkým průjmem, se doporučuje v dalších cyklech snížení dávky (viz bod 4.2).

Hematologie

Klinické studie ukázaly výrazně vyšší výskyt neutropenie stupně 3 a 4 dle hodnocení NCI CTC u pacientů s předchozím ozařováním břišní/pánevní oblasti než u těch, kteří toto ozařování nepodstoupili. U pacientů s výchozími hladinami celkového bilirubinu v séru 1,0 mg/dl a výše byla také výrazně vyšší pravděpodobnost výskytu neutropenie stupně 3 nebo 4 v prvním cyklu než u těch, jejichž hladiny bilirubinu byly nižší než 1,0 mg/dl.

Během léčby trihydrátem irinotekan-hydrochloridu se doporučuje pravidelné týdenní sledování kompletního krevního obrazu. Pacienti musí být poučeni o riziku neutropenie a závažnosti horečky. Febrilní neutropenie (teplota > 38 °C a počet neutrofilů ≤ 1000 buněk/mm³) se musí ihned léčit v nemocnici intravenózními širokospektrými antibiotiky.

U pacientů s těžkou hematologickou toxicitou se doporučuje v dalších cyklech snížení dávky (viz bod 4.2).

U pacientů s těžkým průjmem existuje zvýšené riziko infekcí a hematologické toxicity. U těchto pacientů je nutné kompletní vyšetření krevního obrazu.

Pacienti se sníženou aktivitou UGT1A1

Pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1, jako jsou pacienti s Gilbertovým syndromem (např. homozygotní 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 platné klinické pokyny pro doporučení dávkování u této populace pacientů. Následné dávky mohou být zvýšeny na základě individuální tolerance pacienta k léčbě.

Genotypizaci UGT1A1 lze použít k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem těžké neutropenie a průjmu, avšak klinická užitečnost genotypizace před léčbou je nejistá, protože polymorfismus UGT1A1 neodpovídá za veškerou toxicitu pozorovanou při léčbě irinotekanem (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Na počátku léčby je nutné provést testy funkce jater a opakovat je před každým cyklem.

U pacientů s hladinou bilirubinu v rozmezí od 1,5 po 3násobek hodnoty ULN je nutno provádět pravidelné týdenní kompletní vyšetření krevního obrazu kvůli snížené clearance irinotekanu (viz bod 5.2) a tudíž zvýšenému riziku hematotoxicity. Pacienti s hladinou bilirubinu > 3násobek ULN (viz bod 4.3).

Nauzea a zvracení

Před každým podáním trihydrátu irinotekan-hydrochloridu se doporučuje profylaktické podání antiemetik. Nauzea a zvracení byly hlášeny často. Pacienti, kteří zvrací a zároveň trpí pozdním průjmem, musí být co nejdříve hospitalizováni a musí jim být zahájena příslušná léčba

Akutní cholinergní syndrom

Pokud se objeví akutní cholinergní syndrom (definovaný jako časný průjem a různé jiné známky a příznaky jako pocení, křeče v břiše, mióza a salivace), je nutno podat atropin-sulfát (0,25 mg subkutánně), pokud není klinicky kontraindikován (viz bod 4.8).

Tyto příznaky se mohou objevit během infuze irinotekanu nebo krátce po ní, považují se za související s anticholinesterázovou aktivitou mateřské látky irinotekanu a s vyšší dávkou irinotekanu je očekáván jejich častější výskyt.

Zvýšené opatrnosti je zapotřebí u pacientů s astmatem. U pacientů, u kterých se vyskytne akutní a těžký cholinergní syndrom, se doporučuje profylakticky podat atropin-sulfát a následně podat dávku trihydrátu irinotekan-hydrochloridu.

Respirační poruchy

Intersticiální plicní proces projevující se plicními infiltráty není během léčby irinotekanem častý. Intersticiální plicní proces může být fatální. Rizikové faktory, které pravděpodobně souvisí s rozvojem intersticiálního plicního procesu, zahrnují použití pneumotoxických léčivých přípravků, radioterapie a faktorů stimulujících kolonie hematopoetických buněk. Pacienti s rizikovými faktory musí být pečlivě monitorováni před a během terapie irinotekanem z hlediska respiračních příznaků.

Extravazace

Ačkoliv irinotekan není známý vezikant, je třeba opatrnosti, aby nedošlo k extravazaci, a v místě vpichu infuze je nutné sledovat známky zánětu. Dojde-li k extravazaci, doporučuje se místo opláchnout a chladit ledem.

Starší pacienti

Vzhledem k četnějšímu snížení biologických funkcí u starších pacientů, zejména jaterních, je nutné v této skupině pacientů stanovit dávku trihydrátu irinotekan-hydrochloridu s velkou opatrností (viz bod 4.2).

Chronické zánětlivé onemocnění střeva a/nebo střevní obstrukce

Pacienti nesmí být léčeni trihydrátem irinotekan-hydrochloridu do úplného vyřešení střevní obstrukce (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Bylo pozorováno zvýšení sérového kreatininu nebo dusíku močoviny v krvi. Objevily se případy akutního selhání ledvin. Tyto případy byly obecně připisovány komplikacím spojeným s infekcí nebo dehydratací související s nauzeou, zvracením nebo průjmem. Byly také hlášeny vzácné případy dysfunkce ledvin kvůli syndromu nádorového rozpadu.

Radioterapie

U pacientů po předchozím ozařování břišní/pánevní oblasti je po podání irinotekanu vyšší riziko myelosuprese. Lékaři mají být opatrní při léčbě pacientů po rozsáhlém předchozím ozařování (např. ozařování > 25 % kostní dřeně v průběhu 6 týdnů před začátkem léčby irinotekanem). U těchto pacientů může být potřeba upravit dávku (viz bod 4.2).

Poruchy srdce

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

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

Cévní poruchy

Irinotekan je vzácně spojován s tromboembolickými příhodami (plicní embolie, žilní trombóza a arteriální tromboembolie) u pacientů s výskytem dalších rizikových faktorů kromě samotného nádoru.

Další

Současné podávání irinotekanu spolu se silnými inhibitory (např. ketokonazol) nebo induktory (např. rifampicin, karbamazepim, fenobarbital, fenytoin, apalutamid) CYP3A4 může změnit metabolismus irinotekanu, a proto je nutné se jejich podávání vyvarovat (viz bod 4.5).

U pacientů, u nichž se vyskytla dehydratace spojená s průjemem a/nebo zvracením či sepsy, byly vzácně zaznamenány případy renální insuficience, hypotenze nebo oběhového selhání.

Antikoncepce u žen ve fertilním věku/muži

Vzhledem k potenciální genotoxicitě doporučte pacientkám s reprodukčním potenciálem používat během léčby a 6 měsíců po poslední dávce irinotekanu vysoce účinnou antikoncepci.

Vzhledem k možné genotoxicitě doporučte pacientům (mužům) s partnerkami s reprodukčním potenciálem používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce po poslední dávce irinotekanu (viz bod 4.6).

Kojení

Vzhledem k možnosti nežádoucích účinků u kojených dětí musí být kojení po dobu léčby trihydrátem irinotekan-hydrochloridu přerušeno (viz body 4.3 a 4.6).

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (viz bod 2). Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HFI) nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U malých dětí (do 2 let) nemusí být HFI ještě diagnostikována. Léčivé přípravky (obsahující fruktózu) podávané intravenózně mohou být u jedinců s HFI život ohrožující a nesmí se podávat, 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 (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3)

Třezalka tečkovaná: Snížení plasmatické hladiny aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. V malé farmakokinetické studii (n = 5), ve které byl irinotekan v dávce 350 mg/m² podáván současně s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) v dávce 900 mg, došlo ke 42% snížení plasmatické koncentrace aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. Proto se třezalka tečkovaná nesmí podávat společně s irinotekanem.

Živé atenuované vakcíny (např. vakcína proti žluté zimnici): Riziko generalizované reakce na vakcíny, potenciálně fatální. Současné použití je kontraindikováno během léčby irinotekanem a 6 měsíců po ukončení chemoterapie. Mohou být podávány mrtvé nebo inaktivované vakcíny; odezva na takové vakcíny však může být snížena.

Souběžné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4)

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

Silné induktory CYP3A4 a/nebo UGT1A1: (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo apalutamid):

Riziko snížené expozice irinotekanu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a snížení farmakodynamických účinků. Několik studií ukázalo, že souběžné podávání antikonvulziv indukujících CYP3A4 vede ke snížené expozici irinotekanu, SN-38 a SN-38 glukuronidu, a ke snížení farmakodynamických účinků.

Účinky těchto antikonvulzivních léčivých přípravků se projevily snížením AUC SN-38 a SN-38G o 50 % nebo více. Kromě indukce enzymu CYP3A4 může při snižování expozice irinotekanu a jeho metabolitů hrát roli i zvýšená glukuronidace a zvýšená biliární exkrece. Navíc při podání s fenytoinem existuje riziko exacerbace konvulzí v důsledku snížení absorpce fenytoinu trávicím traktem způsobené cytotoxickými léčivými přípravky.

Silné inhibitory CYP3A4: (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitory proteázy, klarithromycin, erytromycin, telithromycin):

Studie ukázala, že souběžné podávání ketokonazolu vedlo ke snížení AUC APC o 87 % a ke zvýšení AUC SN-38 o 109 % ve srovnání s irinotekanem podávaným samostatně.

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

Riziko zvýšení systémové expozice SN-38, aktivního metabolitu irinotekanu. Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, lékaři to mají vzít v úvahu.

Další inhibitory CYP3A4: (např. krizotinib, idelalisib)

Riziko zvýšené toxicity irinotekanu v důsledku zpomalení metabolismu irinotekanu krizotinibem nebo idelalisibem.

Upozornění k použití

Antagonisté vitamínu K: Zvýšené riziko krvácení a trombotických příhod u nádorových onemocnění. Pokud je indikován antagonist vitamínu K, je nutná zvýšená frekvence monitorování INR (international normalized ratio).

Při souběžném používání je třeba vzít v úvahu

Imunodepresiva: (např. cyklosporin, takrolimus): Nadměrná imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.

Neuromuskulární blokátory: Interakci mezi irinotekanem a neuromuskulárními blokátory nelze vyloučit. Jelikož má trihydrát irinotekan-hydrochloridu anticholinesterázovou aktivitu, léčivé přípravky s anticholinesterázovou aktivitou mohou prodloužovat neuromuskulární blokádu vyvolanou suxamethoniem a neuromuskulární blokáda nedepolarizujících léčivých přípravků může být antagonizována.

Další kombinace

Fluoruracil/kyselina listová: Souběžné podávání fluoruracilu/kyseliny folinové v kombinovaném režimu nemění farmakokinetiku irinotekanu.

Bevacizumab: Výsledky specializované studie lékových interakcí neprokázaly žádný významný vliv bevacizumabu na farmakokinetiku irinotekanu a jeho aktivního metabolitu SN-38. To však nevylučuje zvýšení toxicity vzhledem k farmakologickým vlastnostem obou přípravků.

Cetuximab: Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil irinotekanu je ovlivňován 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 doporučte pacientkám s reprodukčním potenciálem používat během léčby a 6 měsíců po poslední dávce irinotekanu vysoce účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Vzhledem k možné genotoxicitě doporučte pacientům s partnerkami s reprodukčním potenciálem používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce po poslední dávce irinotekanu (viz bod 4.4).

Těhotenství

O používání irinotekanu těhotnými ženami jsou k dispozici pouze omezené informace. U zvířat bylo prokázáno, že je irinotekan embryotoxický a teratogenní (viz bod 5.3). Na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku irinotekanu nesmí být trihydrát irinotekan-hydrochloridu podáván v průběhu těhotenství, pokud jeho podávání není jednoznačně nezbytné.

Ženy ve fertilním věku musí zahájit léčbu irinotekanem, dokud není vyloučeno těhotenství. Pokud některý z partnerů dostává irinotekan, je třeba se vyhnout těhotenství.

Kojení

Dostupné údaje jsou omezené, ale naznačují, že irinotekan a jeho metabolit se vylučuje do mateřského mléka. Proto vzhledem k možným nežádoucím účinkům u kojenců musí být kojení po dobu léčby trihydrátem irinotekan-hydrochloridu přerušeno (viz bod 4.3 a 4.4).

Fertilita

Neexistují žádné údaje týkající se účinků irinotekanu na fertilitu člověka. U zvířat byly zaznamenány nežádoucí účinky irinotekanu na fertilitu u potomků (viz bod 5.3). **Před zahájením používání trihydrátu irinotekan-hydrochloridu zvažte doporučení pacientům ohledně zachování gamet.**

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Trihydrát irinotekan-hydrochlorid má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je třeba upozornit na možné závratě nebo poruchy zraku, které se mohou objevit během 24 hodin po podání trihydrátu irinotekan-hydrochloridu irinotekanu, a doporučit jim, aby při výskytu těchto příznaků neřídili a neobsluhovali stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

KLINICKÉ STUDIE

Ve studiích s metastazujícím kolorektálním karcinomem 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, medián do dosažení minimálních hodnot byl 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 je bolest břicha, pocení, mióza a zvýšené slinění, které se vyskytnou během prvních 24 hodin po infuzi trihydrátu irinotekan-hydrochloridu. Symptomy ustupují po podání atropinu (viz bod 4.4).

MONOTERAPIE

Následující nežádoucí účinky považované za možné či pravděpodobně související s podáním trihydrátu irinotekan-hydrochloridu 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 ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Hlášené nežádoucí účinky trihydrátu irinotekan-hydrochloridu v monoterapii (350 mg/m² podávané každé 3 týdny)		
Třídy orgánových systémů (dle databáze MedDRA)	Frekvence výskytu	Preferovaný termín
Infekce a infestace	Časté	Infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie, anemie
	Časté	Trombocytopenie, febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Cholinergní syndrom
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha
	Časté	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Alopecie (reverzibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Zánět sliznic, horečka, astenie
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT a AST), zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina 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 %. Medián doby nástupu první tekuté stolice byl pátý den po infuzi trihydrátu irinotekan-hydrochloridu.

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/mm³) u 22,6 % pacientů. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl v 18 % počet neutrofilů pod 1 000 buněk/mm³, včetně 7,6 % s počtem neutrofilů < 500 buněk/mm³.

Úplné normalizace se dosáhlo do 22 dnů.

Febrilní neutropenie byla hlášena u 6,2 % pacientů a v 1,7 % cyklů.

Infekce se vyskytly u přibližně 10,3 % pacientů (2,5 % cyklů) a byly spojeny s těžkou neutropenií přibližně u 5,3 % pacientů (1,1 % cyklů), a vedly k úmrtí ve 2 případech.

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

Trombocytopenie ($< 100\,000/\text{mm}^3$) byla pozorována u 7,4 % pacientů a 1,8 % cyklů s 0,9 % pacientů s počtem trombocytů $\leq 50\,000/\text{mm}^3$ 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 trihydrátu irinotekan-hydrochloridu nebyl jednoznačně prokázán.

Pyrexie bez přítomnosti infekce a bez doprovodné těžké neutropenie se vyskytla u 12 % pacientů léčených v monoterapii.

Laboratorní testy

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

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

KOMBINOVANÁ TERAPIE

Nežádoucí účinky popsané v této části se týkají irinotekanu.

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

Kromě nežádoucích účinků, pozorovaných v monoterapii kapecitabinem nebo pozorovaných ve vyšší frekvenci v porovnání s monoterapií kapecitabinem, byly nežádoucí účinky hlášeny u pacientů léčených kombinací kapecitabinu s irinotekanem tyto: velmi časté, všechny stupně nežádoucích účinků: trombóza/embolie; časté, všechny stupně nežádoucích účinků: hypersenzitivita, ischemie/infarkt myokardu; 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 v 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 ischemie/infarkt myokardu. 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 trihydrátu irinotekan-hydrochloridu/5-FU/FA. Kromě toho nastalo při tomto režimu mírné zvýšení nežádoucích účinků chemoterapie stupně 3/4, a to průjmu a leukopenie ve srovnání s pacienty, kteří dostali samotný bolus trihydrátu irinotekan-hydrochloridu/5-FU/FA. Pro ostatní údaje o nežádoucích účincích kombinace s bevacizumabem viz jeho souhrn údajů o přípravku.

Trihydrát irinotekan-hydrochloridu 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 databáze MedDRA.

Následující nežádoucí účinky považované za možné či pravděpodobně související s podáním trihydrátu irinotekan-hydrochloridu byly hlášeny u 145 pacientů léčených doporučenou dávkou 180 mg/m² trihydrátu irinotekan-hydrochloridu kombinaci s 5FU/FA podávané každé 2 týdny.

Hlášené nežádoucí účinky trihydrátu irinotekan-hydrochloridu v kombinované terapii (180 mg/m² podávané každé 2 týdny)		
Třídy orgánových systémů (dle databáze MedDRA)	Frekvence výskytu	Preferovaný termín
Infekce a infestace	Časté	Infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie, neutropenie, 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, zvracení, nauzea
	Časté	Bolest břicha, zácpa,
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Alopecie (reverzibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Zánět sliznice, astenie
	Časté	Pyrexie
Vyšetření	Velmi časté časté	Zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT a AST), zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina 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 **nauzey a zvracení** (2,1, respektive 2,8 % pacientů).

Vyskytla se **zácpa** způsobená trihydrátem irinotekan-hydrochloridu a/nebo loperamidem u 3,4 % pacientů.

Neutropenie byla zjištěna u 82,5 % pacientů a byla závažná (počet neutrofilů < 500/mm³) u 9,8 % pacientů. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl v 67,3 % počet neutrofilů pod 1000/mm³, včetně 2,7 % s počtem neutrofilů < 500/mm³). K úplné úpravě obvykle došlo mezi 7. a 8. dnem.

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

Infekce se vyskytly u přibližně 2 % pacientů (0,5 % cyklů) a byly spojeny s těžkou neutropenií přibližně u 2,1 % pacientů (0,5 % cyklů) a v 1 případě vedly k úmrtí.

Anemie byla hlášena u 97,2 % pacientů (2,1 % s hemoglobinem <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 trihydrátu irinotekan-hydrochloridu nebyl jednoznačně prokázán.

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

Laboratorní testy

Byly pozorovány přechodné sérové hladiny (stupeň 1 a 2) AST, ALT (SGOT, SGPT), 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 průjemem a zvracením.

DALŠÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY HLÁŠENÉ V KLINICKÝCH STUDIÍCH PŘI TÝDENNÍM PODÁVÁNÍ trihydrátu irinotekan-hydrochloridu

Následující nežádoucí účinky byly také hlášeny v klinických studiích s irinotekanem: bolest, seps, anorektální porucha, gastrointestinální kandidová infekce, hypomagnesemie, vyrážka, kožní projevy, porucha chůze, zmatenost, bolest hlavy, synkopa, zrudnutí, bradykardie, infekce močových cest, bolest prsu, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, extravazace a syndrom nádorového rozpadu, kardiovaskulární poruchy (angina pectoris, srdeční zástava, infarkt myokardu, ischemie myokardu, periferní cévní porucha, cévní porucha) a tromboembolické příhody (arteriální trombóza, mozkový infarkt, cévní mozková příhoda, hluboká žilní trombóza, periferní embolie, plicní embolie, tromboflebitida, trombóza a náhlá smrt) (viz bod 4.4).

SLEDOVÁNÍ PO UVEDENÍ PŘÍPRAVKU NA TRH

Frekvence nežádoucích účinků ze sledování po uvedení přípravku na trh nejsou známy (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů (dle databáze MedDRA)	Preferovaný termín
Infekce a infestace	Pseudomembranózní kolitida, z níž jedna byla potvrzena bakteriologicky (<i>Clostridium difficile</i>) Seps Mykotické infekce* Virové infekce†
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie s antikoagulačními protilátkami
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Dehydratace (způsobená průjemem a zvracením) Hypovolemie
Poruchy nervového systému	Porucha řeči obvykle přechodného charakteru, v některých případech byla tato příhoda připisována cholinergnímu syndromu, pozorovanému během infuze nebo krátce po infuzi irinotekanu Parestzie Mimovolní svalové kontrakce
Srdeční poruchy	Hypertenze (během infuze nebo po infuzi) Srdeční oběhové selhání‡
Cévní poruchy	Hypotenze‡
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Intersticiální plicní proces projevující se plicní infiltrací je během léčby irinotekanem méně častý; byly hlášeny časně příznaky jako dyspnoe (viz bod 4.4). Dyspnoe (viz bod 4.4) Škytavka
Gastrointestinální poruchy	Střevní obstrukce Ileus: byly také hlášeny případy ileu bez předcházející kolitidy Megakolon Gastrointestinální krvácení

	Kolitida; v některých případech byla kolitida komplikovaná ulcerací, krvácením, ileem nebo infekcí. Tyfilitida Ischemická kolitida Ulcerózní kolitida Symptomatické nebo asymptomatické zvýšení hladin pankreatických enzymů Intestinální perforace
Poruchy jater a žlučových cest	Steatohepatitida Jaterní steatóza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kožní reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin a akutní renální selhání obvykle u pacientů, kteří mají infekci a/nebo snížený objem tělesných tekutin v důsledku těžké gastrointestinální toxicity [‡] Renální insuficience [‡]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě infuze
Vyšetření	Zvýšená hladina amylázy Zvýšená hladina lipázy Hypokalemie Hyponatremie, většinou spojená s průjmem a zvracením Zvýšené hladiny aminotranferáz (tj. AST a ALT) byly bez přítomnosti progredujících jaterních metastáz hlášeny velmi vzácně.
* např. pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i>, bronchopulmonální aspergilóza, diseminovaná kandidóza. † např. herpes zoster, chřipka, reaktivace hepatitidy B, kolitida způsobená cytomegaloviry. ‡ Méně časté případy renální insuficience, hypotenze nebo srdečního oběhového selhání byly pozorovány u pacientů s epizodami dehydratace, která byla spojena s průjmem a/nebo zvracením nebo sepsí.	

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9. Předávkování

Příznaky

Byly hlášeny případy předávkování, a to dávkami přibližně až dvakrát vyššími, než je doporučená léčebná dávka, což může být fatální. Nejvýznamnějšími hlášenými nežádoucími účinky byly těžká neutropenie a těžký průjem.

Léčba

Pro trihydrát irinotekan-hydrochloridu není známo žádné antidotum. Je nutná maximální podpůrná péče k prevenci dehydratace při průjmu a léčba infekčních komplikací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory topoizomerázy I (TOP I)

ATC kód: L01CE02

Mechanismus účinku

Experimentální údaje

Irinotekan je polysyntetickým derivátem kamptothecinu. Je to protinádorová látka, které působí jako specifický inhibitor DNA topoizomerázy I. Ve většině tkání je metabolizován karboxylesterázou na SN-38, u kterého bylo zjištěno, že je aktivnější v purifikované topoizomeráze než irinotekan a cytotoxičtější vůči několika liniím myších a lidských nádorových buněk než irinotekan. Inhibice DNA topoizomerázy I irinotekanem nebo SN-38 vede k poruchám na jednotlivých řetězcích DNA, které vedou k blokádě replikace DNA a jsou zodpovědné za cytotoxicitu. Bylo zjištěno, že tato cytotoxická aktivita je závislá na čase a specifická pro S fázi.

Zjistilo se, že *in vitro* nejsou irinotekan ani SN-38 významně rozeznávány P-glykoproteinem MDR a vykazují cytotoxické účinky proti buněčným liniím rezistentním na doxorubicinu a vinblastinu.

Kromě toho má irinotekan širokou protinádorovou aktivitu *in vivo* proti myším modelům tumorů (P03 duktuální adenokarcinom pankreatu, MA16/C adenokarcinom mléčné žlázy, C38 a C51 adenokarcinomy tlustého střeva) a proti lidským xenograftovým transplantátům (Co-4 adenokarcinom tlustého střeva, Mx-1 adenokarcinom mléčné žlázy, ST-15 a SC-16 adenokarcinomy žaludku). Irinotekan je také účinný vůči tumorům s expresí P-glykoproteinu MDR (leukemie P388 rezistentní na vinkristin a doxorubicin).

Kromě protinádorové aktivity je nejdůležitějším farmakologickým účinkem trihydrátu irinotekan-hydrochloridu inhibice acetylcholinesterázy.

Klinické údaje

V kombinované terapii při léčbě první linie metastazujícího kolorektálního karcinomu

V kombinované terapii s kyselinou folinovou a fluoruracilem

Do klinické studie fáze III bylo zařazeno 385 pacientů s dosud neléčeným metastazujícím kolorektálním karcinomem buď s dvoutýdenním režimem (viz bod 4.2), nebo s týdenním režimem. Dvoutýdenní režim, den 1.: po podání trihydrátu irinotekan-hydrochloridu v dávce 180 mg/m² jednou za 2 týdny následuje týž den infuze s kyselinou folinovou (200 mg/m² v 2hodinové intravenózní infuzi) a fluoruracil (400 mg/m² ve formě intravenózního bolusu, pak následuje 600 mg/m² ve formě 22hodinové intravenózní infuze). V den 2 jsou kyselina folinová a fluoruracil podány ve stejných dávkách a časech. V týdenním léčebném režimu následuje po podání trihydrátu irinotekan-hydrochloridu v dávce 80 mg/m² infuze s kyselinou folinovou (500 mg/m² formou 2hodinové intravenózní infuze) a pak infuze s fluoruracilem (2300 mg/m² formou 24hodinové intravenózní infuze) po dobu 6 týdnů.

V kombinované léčbě byly použity dva různé léčebné režimy, jak bylo výše uvedeno, a účinnost trihydrátu irinotekan-hydrochloridu byla hodnocena u 198 léčených pacientů:

	Kombinované režimy (n=198)		Týdenní režim (n=50)		2týdenní režim (n=148)	
	trihydrát irinotekan- hydrochloridu +5FU/FA	5FU/FA	trihydrát irinotekan- hydrochloridu +5FU/FA	5FU/FA	trihydrát irinotekan- hydrochloridu +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 do progrese (měsíce)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-hodnota	p<0,001		NS		p=0,001	
Medián trvání odpovědi (měsíce)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-hodnota	NS		p=0,043		NS	
Medián 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 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 přežití (měsíce)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-hodnota	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: fluoruracil

FA: kyselina folinová

NS: nevýznamné

(*) analýza populace podle protokolu

V týdenním léčebném režimu byl výskyt těžkého průjmu pozorován u 44,4 % pacientů léčených trihydrátem irinotekan-hydrochloridu v kombinaci s 5FU/FA a u 25,6 % pacientů léčených pouze 5FU/FA. Výskyt těžké neutropenie (počet neutrofilů < 500 buněk/mm³) byl u 5,8 % pacientů léčených trihydrátem irinotekan-hydrochloridu v kombinaci s 5FU/FA a u 2,4 % pacientů léčených pouze 5FU/FA.

Kromě toho byl medián do definitivního zhoršení stavu výkonnosti významně delší ve skupině s kombinací trihydrát irinotekan-hydrochloridu+5FU/FA než ve skupině pouze s 5FU/FA (p = 0,046).

Kvalita života se hodnotila v této studii fáze III pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30. Doba do trvalého zhoršení pravidelně nastávala později ve skupině s trihydrátem irinotekan-hydrochloridu. Zhodnocení poměru Celkový zdravotní stav/kvalita života bylo mírně lepší, i když ne nijak významně, u skupiny s trihydrátem irinotekan-hydrochloridu; což potvrzuje, že trihydrát irinotekan-hydrochloridu v kombinovaném režimu může být účinný, aniž by to ovlivnilo kvalitu života.

V kombinované terapii s bevazicumabem:

Randomizovaná, dvojité zaslepená, kontrolovaná klinická studie fáze III hodnotila bevacizumab v kombinaci s trihydrátem irinotekan-hydrochloridu /5FU/FA jako léčbu první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo konečníku (Studie AVF2107g). Přidání bevacizumabu ke kombinaci trihydrát irinotekan-hydrochloridu /5FU/FA mělo za následek statisticky významné zvýšení celkového přežití. Klinický prospěch, měřený celkovým přežitím, byl zaznamenán ve všech předem specifikovaných podskupinách pacientů včetně těch definovaných věkem, pohlavím, stavem výkonnosti, místem primárního nádoru, počtem zasažených orgánů a dobou trvání metastazujícího onemocnění. Viz také souhrn informací pro bevacizumab. Výsledky týkající se účinnosti ve studii AVF2107g jsou shrnuty v následující tabulce.

	AVF2107 g	
	Skupina 1 trihydrát irinotekan- hydrochloridu/5FU/FA +placebo	Skupina 2 trihydrát irinotekan- hydrochloridu/5FU/FA bevacuzimab + Avastin^a
Počet pacientů	411	402
<i>Celková doba přežití</i>		
Medián (měsíce)	15,6	20,3
95% interval spolehlivosti	14,29-16,99	18,46-24,18
Poměr rizik ^b		0,660
p-hodnota		0,00004
<i>Přežití do progrese</i>		
Medián (měsíce)		10,6
Poměr rizik		0,54
p-hodnota		<0,0001
<i>Míra objektivní odpovědi</i>		
Poměr (%)	34,8	44,8
95% interval spolehlivosti	30,2-39,6	39,9-49,8
p-hodnota		0,0036
<i>Trvání odpovědi</i>		
Medián (měsíce)	7,1	10,4
25-75 percentil (měsíce)	4,7-11,8	6,7-15,0

(a) 5 mg/kg každé 2 týdny.

(b) Vztahující ke kontrolní skupině.

V kombinované terapii s cetuximabem

EMR 62 202-013: Tato randomizovaná klinická studie zahrnovala pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kterým nebyla podána předchozí léčba kvůli metastazujícímu onemocnění, a srovnávala kombinované podání cetuximabu a irinotekanu plus infuze fluoruracil/kyselina folinová (5-FU/FA) (599 pacientů) se stejnou chemoterapií podanou samostatně (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 získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

	Celková populace		Populace s genem KRAS divokého typu	
Proměnná/statistické údaje	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				

Poměr rizik (95% IS)	0,85 (0,726; 0,998)	0,68 (0,501; 0,934)
p-hodnota	0,0479	0,0167

CI (confidence interval) = interval spolehlivosti, FOLFIRI = irinotekan plus infuzní podávání 5-FU/FA, ORR (objective response rate) = míra objektivní odpovědi (pacienti s úplnou odpovědí nebo částečnou odpovědí), PFS (progression-free survival) = přežití bez progresu

V kombinované terapii s kapecitabinem

Údaje z fáze III randomizované, kontrolované studie (CAIRO) jsou příznivé ohledně podávání kapecitabinu v úvodní dávce 1000 mg/m² po dobu 2 týdnů každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem k léčbě první linie pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Celkem bylo 820 pacientů randomizováno do skupiny podstupující buď sekvenční léčbu kapecitabinem (n=410) nebo kombinovanou léčbu (n=410). Sekvenční léčba spočívala v léčbě kapecitabinem jako lék první linie (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní), irinotekanem jako lék druhé linie (350 mg/m² ve dni 1) a kapecitabinem jako kombinovaná léčba třetí linie (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m² ve dni 1). Kombinovaná léčba spočívala v léčbě kapecitabinem jako lék první linie (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní) v kombinaci s irinotekanem (250 mg/m² ve dni 1) (XELIRI) a kapecitabinem jako léčba druhé linie (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m² ve dni 1). Všechny léčebné cykly byly aplikovány v třítydenním intervalu. U léčby první linie byl medián přežití do progresu u populace ITT (všichni léčeni pacienti) 5,8 měsíců (95% IS, 5,1 - 6,2 měsíců) v monoterapii s kapecitabinem a 7,8 měsíců (95% IS, 7,0 - 8,3 měsíců) pro XELIRI (p=0,0002).

Údaje z předběžné analýzy fáze II multicentrické, randomizované, kontrolované studie (AIO KKR 0604) jsou příznivé ohledně podávání kapecitabinu v úvodní dávce 800 mg/m² po dobu 2 týdnů každé tři týdny v kombinaci s irinotekanem a bevacizumabem v první linii léčby pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Bylo randomizováno 115 pacientů do skupiny podstupující léčbu kapecitabinem v kombinaci s irinotekanem (XELIRI) a bevacizumabem: kapecitabin (800 mg/m² dvakrát denně po dobu 2 týdnů, s následným sedmidenním obdobím bez léčby), irinotekan (200 mg/m² jako třicetiminutová infuze ve dni 1 každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg jako třiceti až devadesátiminutová infuze ve dni 1 každé 3 týdny); celkem bylo do skupiny léčené kapecitabinem v kombinaci s oxaliplatinou a bevacizumabem randomizováno 118 pacientů: kapecitabin (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 2 týdnů, s následným sedmidenním obdobím bez léčby), oxaliplatin (130 mg/m² jako dvouhodinová infuze ve dni 1 každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg jako třiceti až devadesátiminutová infuze ve dni 1 každé 3 týdny). Přežití 6 měsíců bez progresu u populace ITT (všichni léčeni pacienti) bylo 80 % (XELIRI s bevacizumabem) oproti 74 % (XELOX s bevacizumabem). Míra objektivní odpovědi (úplná odpověď plus částečná odpověď) byla 45 % (XELOX s bevacizumabem) oproti 47 % (XELIRI s bevacizumabem).

V monoterapii v druhé linii terapie metastazujícího kolorektálního karcinomu:

Klinické studie fáze II/III byly provedeny u více než 980 pacientů s třítydenním režimem dávkování s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u nichž předtím selhala léčba s 5-FU. Účinnost přežití bez progresu trihydrátu irinotekan-hydrochloridu byla vyhodnocena u 765 pacientů se zaznamenanou progresí během léčby s 5-FU na začátku studie.

<i>Fáze III</i>						
	trihydrát irinotekan-hydrochloridu vs. podpůrná léčba			trihydrát irinotekan-hydrochloridu vs. 5FU		
	trihydrát irinotekan-hydrochloridu n=183	Podpůrná léčba n=90	p-hodnoty	trihydrát irinotekan-hydrochloridu n=127	5FU n=129	p-hodnoty
Přežití 6 měsíců bez progresu (%)	NA	NA		33,5 (*)	26,7	p=0,03
Přežití 12 měsíců (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8 (*)	32,4	p=0,0351

Medián přežití (měsíce)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8 (*)	8,5	p=0,0351
-------------------------	------	-----	----------	----------	-----	----------

NA: nelze aplikovat

(*) statisticky významný rozdíl

Ve fázi II klinických studií provedené u 455 pacientů s třítydenním režimem dávkování bylo přežití bez progresu po 6 měsících 30 % a medián přežití 9 měsíců. Medián do progresu byl 18 týdnů.

Kromě toho byly provedeny nekomparativní studie fáze II u 304 pacientů léčených v týdenním režimu dávkou 125 mg/m² podávanou ve formě intravenózní infuze déle než 90 minut po dobu 4 po sobě jdoucích týdnů, po kterých následovala dvoutýdenní přestávka. V těchto studiích byl medián do progresu 17 týdnů a medián přežití 10 měsíců. U 193 pacientů s týdenním režimem s počáteční dávkou 125 mg/m² byl pozorován podobný bezpečnostní profil jako u pacientů s třítydenním režimem dávkování. Medián výskytu první tekuté stolice byl 11 dní.

V kombinované terapii s cetuximabem po selhání předchozí cytotoxické léčby zahrnující irinotekan:

Účinnost kombinace cetuximabu s irinotekanem byla hodnocena ve dvou klinických studiích. Kombinovanou léčbu podstoupilo 356 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s expresí receptoru EGFR, u nichž v nedávné době selhala cytotoxická terapie obsahující irinotekan a kteří měli stav výkonnosti minimálně 60 podle bodovací škály Karnofského, ale většina z nich měla stav výkonnosti podle Karnofského ≥ 80 .

EMR 62 202-007: Tato randomizovaná studie porovnávala kombinované podání cetuximabu a irinotekanu (218 pacientů) s cetuximabem v monoterapii (111 pacientů).

IMCL CP02-9923: Tato jednoramenná otevřená klinická studie sledovala kombinovanou terapii u 138 pacientů.

Údaje o účinnosti z těchto studií jsou shrnuty v následující tabulce:

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, 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2; 10,3
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

CI = interval spolehlivosti, DCR = míra kontroly onemocnění (pacienti s kompletní odpovědí, částečnou odpovědí nebo nemocí stabilizovanou po dobu alespoň 6 týdnů, ORR = míra objektivní odpovědi (pacienti s kompletní odpovědí nebo s částečnou odpovědí), podíl objektivní odpovědi (pacienti s kompletní odpovědí na léčbu), OS = celková doba přežití, PFS = přežití bez progresu.

Účinnost kombinované léčby cetuximabu s irinotekanem byla lepší než účinnost cetuximabu v monoterapii z hlediska míry objektivní odpovědi (ORR), míry kontroly onemocnění (DCR) a přežití bez progresu (PFS). V randomizované studii nebyly prokázány žádné účinky na hodnotu celkového přežití (poměr rizika 0,91, p = 0,48).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorbce

Na konci infuze při doporučené dávce 350 mg/m² byly průměrné vrcholové plazmatické koncentrace irinotekanu 7,7 µg/ml a SN-38 56 ng/ml a hodnoty průměrné plochy pod křivkou (AUC) byly 34

µg.h/ml pro irinotekan a 451 ng.h/ml pro SN-38. Obecně je u SN-38 pozorována velká variabilita farmakokinetických parametrů mezi jednotlivými subjekty.

Distribuce

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

Plazmatická vazba na bílkoviny *in vitro* byla přibližně 65 % u irinotekanu a 95 % u SN-38.

Biotransformace

Studie hmotnostní rovnováhy a metabolismu s léčivem značeným ¹⁴C ukázaly, že více než 50 % intravenózně podané dávky irinotekanu je vyloučeno v nezměněné podobě, 33 % ve stolici zejména prostřednictvím žluči a 22 % v moči.

Dvě metabolické cesty zahrnují každá nejméně 12 % dávky:

- Hydrolýza karboxylesterázou na aktivní metabolit SN-38; SN-38 je eliminován převážně glukuronidací a dále vylučován žlučí a ledvinami (méně než 0,5% dávky irinotekanu). SN-38 glukuronid je následně pravděpodobně hydrolyzován ve střevu.
- Enzymatické oxidace závislé na cytochromu P450 3A vedoucí k otevření vnějšího piperidinového prstence s formací APC (derivát kyseliny aminopentanové) a NPC (derivát primárního aminu) (viz bod 4.5).

Nezměněný irinotekan je hlavní entitou v plazmě, následuje APC, SN-38 glukuronid a SN-38. Pouze SN-38 má významnou cytotoxickou aktivitu.

Eliminace

Ve studii fáze I se 60 pacienty s dávkovacím režimem 30minutové intravenózní infúze 100 až 750 mg/m² každé tři týdny vykazoval irinotekan bifázický nebo trifázický eliminační profil. Průměrná plazmatická clearance byla 15 l/h/m². Průměrný plazmatický poločas v první fázi trojfázového modelu byl 12 minut, ve druhé fázi 2,5 hodiny a poločas terminální fáze byl 14,2 hodiny. SN-38 vykazoval bifázický eliminační profil s průměrným terminálním eliminačním poločasem 13,8 hodin.

Clearance irinotekanu je snížena asi o 40 % u pacientů s hodnotami bilirubinu mezi 1,5 a 3násobkem ULN. U těchto pacientů vede dávka irinotekanu 200 mg/m² k plazmatické expozici srovnatelné s expozicí pozorovanou při dávce 350 mg/m² u pacientů s karcinomem a normálními parametry jaterních funkcí.

Linearita/nelinearita

Populační farmakokinetická analýza irinotekanu byla provedena u 148 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli ve studiích fáze II léčeni podle různých režimů a různými dávkami. Farmakokinetické parametry odhadnuté u tříkompartimentového modelu byly podobné těm, které byly pozorovány ve studiích fáze I. Všechny studie ukázaly, že expozice irinotekanu (CPT-11) a SN-38 se úměrně zvyšuje s podanou dávkou CPT-11; jejich farmakokinetika je nezávislá na počtu předchozích cyklů a na léčebném režimu.

Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou

Intenzita hlavních toxicit spojených s léčbou trihydrátu, irinotekan-hydrochloridu (např. leukoneutropenie a průjem), souvisí s expozicí (AUC) mateřskému léčivu a metabolitu SN-38. Byly pozorovány významné korelace mezi hematologickou toxicitou (pokles počtu leukocytů a neutrofilů v nejnižších hodnotách) 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 (SN38G). Gen UGT1A1 je vysoce polymorfní, což má za následek různé metabolické kapacity mezi jednotlivci. Nejlépe charakterizované genetické varianty UGT1A1 jsou UGT1A1*28 a UGT1A1*6. Tyto varianty a další

vrozené nedostatky v expresi UGT1A1 (jako je Gilbertův syndrom a Criglerův-Najjarův) jsou spojeny se sníženou aktivitou tohoto enzymu.

Pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1 (např. homozygotní pro varianty UGT1A1*28 nebo *6), jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků, jako je neutropenie a průjem, po podání irinotekanu v důsledku akumulace SN-38. 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. Homozygotní UGT1A1*28 se vyskytuje 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 %, 3-8 % pro *6/*28 a 2-6 % pro *6/*6. V populaci střední a jižní Asie se frekvence *28/*28 pohybuje kolem 17 %, 4 % pro *6/*28 a 0,2 % pro *6/*6.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Irinotekan a SN-38 prokázaly *in vitro* mutagenní účinky v testu chromozomální aberace na ovariálních buňkách čínského křečička (CHO), stejně jako v mikronukleovém *in vivo* testu u myši.

V Amesově testu nebyl ale mutagenní potenciál prokázán.

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

Studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podání trihydrátu irinotekan-hydrochloridu byly provedeny u myši, potkanů a psů. Hlavní toxické účinky se týkaly hemopoetického a lymfatického systému. U psů byl hlášen pozdní průjem spojený s atrofií a fokální nekrózou střevní sliznice. U psů byla také pozorována také alopecie.

Závažnost těchto účinků byla závislá na velikosti dávky a účinky byly reverzibilní.

Reprodukce

Irinotekan měl teratogenní účinky u potkanů a králíků v dávkách nižších než léčebná dávka pro člověka. U potkanů prokazovala mláďata s vnějšími abnormalitami narozená léčeným zvířatům snížení fertility. To nebylo pozorováno u morfologicky normálních mláďat. U březích potkanů bylo pozorováno snížení hmotnosti placenty a u mláďat snížení životaschopnosti plodu a zvýšení behaviorálních abnormalit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

sorbitol (E420)
kyselina mléčná
roztok hydroxidu sodného
kyselina chlorovodíková
voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

Žádné nejsou známy.

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička: 3 roky

Roztok přípravku Irinotecan AmaroX je fyzikálně a chemicky stabilní s infuzním roztokem chloridu sodného (0,9% (hm./obj.) a roztokem glukózy 5% (hm./obj.)) po dobu až 28 dnů, pokud je uchováván v PVC nádobách při teplotě 5 °C a chráněn před světlem. Při vystavení světlu byla fyzikálně-chemická stabilita prokázána až na 3 dny.

Aby se snížilo mikrobiologické riziko, doporučuje se, aby infuzní roztoky byly připraveny bezprostředně před použitím a infuze byla zahájena co nejdříve po přípravě. Pokud se nepoužijí ihned, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Pro 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml, 500 mg/25 ml

Jantarově hnědé injekční lahvičky z tubulárního skla třídy 1 uzavřené pryžovými zátkami.

Pro 750 mg/37,5 ml

Jantarově hnědé lisované injekční lahvičky ze skla třídy 1 uzavřené pryžovými zátkami.

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

Stejně jako u jiných protinádorových látek je nutné přípravu a manipulaci s trihydrátem irinotekan-hydrochloridu provádět opatrně. Je nutné používat brýle, masku a rukavice.

Pokud se roztok trihydrátu irinotekan-hydrochloridu nebo infuzní roztok dostane do kontaktu s kůží, okamžitě a důkladně ji omyjte mýdlem a vodou. Pokud se roztok trihydrátu irinotekan-hydrochloridu nebo infuzní roztok dostane do kontaktu se sliznicemi, okamžitě je omyjte vodou.

Příprava k intravenózní infuzi:

Stejně jako u všech ostatních injekčních léčivých přípravků musí být roztok trihydrátu irinotekan-hydrochloridu připraven asepticky (viz bod 6.3).

Pokud se v lahvičkách nebo po naředění objeví sraženina, je třeba přípravek zlikvidovat podle standardních postupů pro cytotoxické látky.

Asepticky odeberte potřebné množství roztoku trihydrátu irinotekan-hydrochloridu z lahvičky pomocí kalibrované injekční stříkačky a vstříkněte do 250ml infuzního vaku nebo lahvičky obsahující buď 0,9% roztok chloridu sodného, nebo 5% roztok glukózy. Infuzi je poté třeba důkladně promíchat ručním otáčením.

Likvidace:

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/222/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 7. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 7. 2026