

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Irinotecan Viatris 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje 40 mg trihydrát irinotekan-hydrochloridu, což je ekvivalentní 34,66 mg irinotekanu.

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 100 mg trihydrát irinotekan-hydrochloridu, což je ekvivalentní 86,65 mg irinotekanu.

Jedna 15ml injekční lahvička obsahuje 300 mg trihydrát irinotekan-hydrochloridu, což je ekvivalentní 259,95 mg irinotekanu.

Jedna 25ml injekční lahvička obsahuje 500 mg trihydrát irinotekan-hydrochloridu, což je ekvivalentní 433,25 mg irinotekanu.

1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 20 mg trihydrát irinotekan-hydrochloridu, což je ekvivalentní 17,33 mg irinotekanu.

Pomocné látky se známým účinkem: sorbitol (E420) (45 mg/ml)

Jeden ml injekční lahvičky s koncentrátem obsahuje 0,072 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý roztok, pH koncentrátu pro infuzní roztok je 3,0 – 4,0 a osmolarita je 265 – 320 mosmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Irinotecan Viatris je určen k léčbě pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem:

- v kombinaci s 5-fluoruracilem a kyselinou folinovou u pacientů bez předchozí chemoterapie pokročilého onemocnění,
- v monoterapii u pacientů s progresí po léčbě standardním režimem obsahujícím 5-fluoruracil.

V kombinaci s cetuximabem je přípravek Irinotecan Viatris indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, který exprimuje receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR; Epidermal Growth Factor Receptor) a vykazující gen KRAS 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 5-fluoruracilem, kyselinou folinovou a bevacizumabem se přípravek Irinotecan Viatris používá jako lék první volby u pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo konečníku.

Irinotecan Viatris je v kombinaci s kapecitabinem a s nebo bez bevacizumabu indikován jako léčivý přípravek první volby v léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pouze pro dospělé. Irinotecan Viatris infuzní roztok se podává do periferní nebo centrální žíly.

Dávkování:

V monoterapii (pro dříve léčené pacienty):

Doporučená dávka irinotekanu je 350 mg/m² podaná v nitrožilní infuzi trvající 30-90 minut každé tři týdny (viz body 6.6 a 4.4).

V kombinované terapii (pro dříve neléčené pacienty):

Bezpečnost a účinnost irinotekanu v kombinaci s 5-fluoruracilem (5FU) a kyselinou folinovou (FA) byla potvrzena v následujícím dávkovacím režimu (viz bod 5.1):

- irinotecan + 5FU/FA v dvoutýdenním léčebném režimu

Doporučená dávka irinotekanu je 180 mg/m², která se podává každé dva týdny v nitrožilní infuzi trvající 30-90 minut, následovaná infuzí s kyselinou folinovou a 5-fluoruracilem.

Dávkování a způsob podání současně aplikovaného cetuximabu naleznete v souhrnu informací o tomto přípravku.

Normálně se podává stejná dávka irinotekanu jako v posledních cyklech předchozích režimů obsahujících irinotecan. Irinotecan nesmí být podán dříve než za 1 hodinu od ukončení infuze cetuximabu.

Dávkování a způsob podání bevacizumabu naleznete v souhrnu informací o tomto přípravku.

Dávkování a způsob podání v kombinaci s kapecitabinem jsou uvedeny v bodě 5.1 a dále v souhrnu údajů o přípravku kapecitabin.

Úprava dávky:

Přípravek Irinotecan Viatris 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 má být dávka irinotekanu, případně 5FU, snížena podle nejvyššího stupně nežádoucích účinků pozorovaného po podání předchozí infuze. Léčbu lze případně odložit o 1 až 2 týdny, aby mohlo dojít k úpravě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou.

V případě výskytu následujících nežádoucích účinků přistupujeme ke snížení dávky irinotekanu a/nebo 5FU o 15 - 20 %:

- hematologická toxicita (neutropenie 4. stupně), febrilní neutropenie (neutropenie stupeň 3-4 a horečka stupeň 2-4), trombocytopenie a leukopenie (stupeň 4).
- nehematologická toxicita (stupeň 3-4).

Při současném podání s irinotekanem je nutné dodržet doporučení k úpravě dávky cetuximabu v souladu se souhrnem informací tohoto přípravku.

Redukce počáteční dávky kapecitabinu na 800 mg/m² dvakrát denně při podání v kombinaci s irinotekanem je doporučena dle souhrnu údajů o přípravku kapecitabin u pacientů ve věku 65 let a starších. Doporučení pro úpravu dávky kapecitabinu při kombinaci s jinými léčivými přípravky jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku kapecitabin.

Délka trvání léčby:

Léčba přípravkem Irinotecan Viatris má pokračovat až do objektivního průkazu progresu základního onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater:

V monoterapii: Úvodní dávka přípravku Irinotecan Viatris má být u pacientů se stavem tělesné výkonnosti ≤ 2 stanovena na základě hladiny bilirubinu v krvi (do 3násobku horní hranice normálního rozmezí - UNL). U pacientů s hyperbilirubinemií a protrombinovým časem vyšším než 50 % je snížena clearance irinotekanu (viz bod 5.2) a je proto zvýšené riziko hematologické toxicity. U této skupiny pacientů je tudíž nutno každý týden sledovat kompletní krevní obraz.

- U pacientů s hladinou bilirubinu do 1,5násobku horní hranice normálního rozmezí (ULN) je doporučená dávka irinotekanu 350 mg/m²,
- U pacientů s hladinou bilirubinu v rozmezí od 1,5 do 3násobku ULN je doporučená dávka irinotekanu 200 mg/m²,
- Pacienti s hladinou bilirubinu nad 3násobek ULN nesmí být irinotekanem léčeni (viz body 4.3 a 4.4).

O pacientech s poruchou funkce jater léčených irinotekanem v kombinaci nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

Podávání přípravku Irinotecan Viatris pacientům poruchou funkce ledvin se nedoporučuje, protože studie u těchto pacientů nebyly provedeny (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly provedeny specifické farmakokinetické studie. Přesto je nutno dávku u této skupiny pacientů volit pečlivě vzhledem k vyšší četnosti výskytu zhoršených biologických funkcí. Tato skupina pacientů vyžaduje intenzivnější dohled (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost irinotekanu u dětí nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Pokyny k naředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Další kontraindikace související s cetuximabem, bevacizumabem nebo kapecitabinem jsou uvedeny v informacích pro tyto léčivé přípravky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Irinotecan Viatris se má používat pouze na odděleních specializovaných na podávání cytostatik a je nutno ho podávat pouze pod dohledem lékaře s kvalifikací pro protinádorovou chemoterapii.

Vzhledem k charakteru a četnosti nežádoucích účinků bude přípravek Irinotecan Viatris předepisován pouze v následujících případech po zvážení očekávaného přínosu léčby proti možnému riziku:

- u pacientů s rizikovými faktory, zejména u těch s hodnocením celkového stavu = 2 (hodnocení dle WHO).
- v mimořádných případech, kde se předpokládá, že pacient pravděpodobně nebude schopen dodržovat doporučení týkající se zvládnutí nežádoucích účinků léčby (nutnost okamžité a déle trvající léčby průjmu za současného příjmu velkého množství tekutin ihned, jakmile se vyskytne opožděný průjem). U těchto pacientů je nutná hospitalizace s přísným dozorem.

Používá-li se irinotekan v monoterapii, předepisuje se obvykle podle třítydenního dávkovacího režimu. U pacientů, jež je třeba podrobněji sledovat nebo u pacientů, u nichž existuje riziko vážné neutropenie, je možné uvažovat o týdenním dávkovacím režimu (viz bod 5).

Pozdní průjem

Pacienti mají být informováni o riziku pozdního průjmu, který se vyskytuje za více než 24 hodin po podání přípravku Irinotecan Viatrix a kdykoliv před dalším cyklem. Při monoterapii byl medián výskytu první průjmové stolice pátý den po infuzi irinotekanu. Pacienti musí urychleně informovat svého lékaře o vzniku průjmu a ihned podstoupit vhodnou léčbu.

Zvýšené riziko průjmu existuje u pacientů s předchozím ozařováním břišní/pánevní oblasti, dále u pacientů s výchozí hyperleukocytózou, u pacientů, kteří mají hodnocení celkového stavu ≥ 2 , a u žen. Jestliže není průjem vhodným způsobem léčen, může být život ohrožující, zejména u pacientů s neutropenií.

Jakmile se objeví první průjmovitá stolice, pacient musí začít pít velké množství tekutin s obsahem elektrolytů a musí se ihned zahájit odpovídající protiprůjmová léčba. Preskripci léků proti průjmu zajistí oddělení, které podalo irinotekan. Po propuštění z nemocnice si musí pacient předepsané léky vyzvednout, aby mohl průjem léčit ihned, jakmile se vyskytne. Kromě toho musí pacient o vzniku nebo opakování průjmu informovat svého lékaře nebo oddělení, na kterém mu byl irinotekan podán.

V současnosti doporučovaná léčba průjmu sestává z vysokých dávek loperamidu (počáteční dávka 4 mg, poté 2 mg každé 2 hodiny). V této léčbě je třeba pokračovat 12 hodin po poslední průjmovité stolici a neměnit ji. V žádném případě se loperamid nesmí v těchto dávkách užívat déle než 48 hodin vzhledem k riziku paralytického ileu, ani kratší dobu než 12 hodin.

Je-li průjem doprovázen těžkou neutropenií (počet neutrofilů do $500/\text{mm}^3$), má se kromě léčby průjmu rovněž profylakticky podat širokospektré antibiotikum.

Kromě antibiotické léčby se v následujících případech doporučuje ke zvládnutí průjmu i hospitalizace:

- průjem spojený s horečkou,
- těžký průjem (vyžadující parenterální rehydrataci),
- průjem trvající déle než 48 hodin od zahájení podávání vysokých dávek loperamidu.

Loperamid se nedoporučuje podávat profylakticky, a to ani u pacientů, kteří měli pozdní průjem během předchozích cyklů.

Jestliže měl pacient těžký průjem, doporučuje se v následujících cyklech snížení dávky (viz bod 4.2).

Hematologie

Klinické studie ukázaly výrazně vyšší výskyt neutropenie stupně 3-4 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 $1,0 \text{ mg/dl}$ 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 $1,0 \text{ mg/dl}$.

Během léčby přípravkem Irinotecan Viatrix se doporučuje pravidelné týdenní sledování kompletního krevního obrazu. Pacienti musí být poučeni o riziku neutropenie a významu horečky. Febrilní neutropenii (teplota nad 38°C a počet neutrofilů $\leq 1000/\text{mm}^3$) je nutno bezodkladně léčit za hospitalizace intravenózním podáváním širokospektrých antibiotik.

Pokud se u pacientů objevila závažná hematologická toxicita, doporučuje se při následujícím podání snížit dávku (viz bod 4.2).

Pacienti s těžkým průjmem jsou vystaveni zvýšenému riziku infekce a hematologické toxicity. U pacientů s těžkým průjmem je nutné provést kompletní vyšetření krevního obrazu.

Porucha funkce jater

Před zahájením léčby a dále před každým cyklem léčby je nutné vyšetření jaterních testů.

U pacientů s hodnotami bilirubinu 1,5 až 3krát vyššími než je horní hranice normálního rozmezí je nutné každý týden kompletně vyšetřit krevní obraz kvůli snížené clearance irinotekanu (viz bod 5.2), a tudíž zvýšenému riziku hematotoxicity. Pro pacienty s hladinou bilirubinu nad 3násobek horní hranice normálního rozmezí (viz bod 4.3).

Nauzea a zvracení

Před každým podáním irinotekanu se doporučuje profylaktické podávání antiemetik. Nauzea a zvracení jsou časté. Pacienty se zvracením spojeným s pozdním průjmem je nutno okamžitě hospitalizovat a léčit.

Akutní cholinergní syndrom

Pokud se objeví akutní cholinergní syndrom (definován je jako časný průjem a četné další příznaky a symptomy jako pocení, břišní křeče, mióza a salivace), je nutno podat atropin sulfát (0,25 mg subkutánně), pokud není z klinického hlediska kontraindikován (viz bod 4.8).

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

Zvýšené opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s astmatem. Vyskytne-li se u pacienta akutní a závažný cholinergní syndrom, doporučuje se před dalším podáním irinotekanu nasadit profylakticky atropin sulfát.

Respirační poruchy

Intersticiální plicní choroba projevující se plicními infiltráty je během léčby irinotekanem méně častá. Intersticiální plicní choroba může končit fatálně. Mezi rizikové faktory spojené s rozvojem intersticiální plicní choroby patří podávání pneumotoxických léků, radioterapie a kolonie stimulujících faktorů. U pacientů s rizikovými faktory mají být respirační symptomy pečlivě monitorovány ještě před zahájením a během léčby irinotekanem.

Extravazace

Ačkolí není známo, že irinotekan způsobuje tvorbu puchýřů, je třeba dbát opatrnosti, aby se zabránilo extravazaci a místo vpichu infuze má být sledováno kvůli známám zánětu. Pokud se extravazace vyskytne, doporučuje se opláchnout místo aplikace a chladit ledem.

Starší pacienti

Vzhledem k vyšší četnosti výskytu zhoršených biologických funkcí, zejména jaterních, u starších pacientů je nutné dávku irinotekanu stanovit s velkou opatrností (viz bod 4.2).

Chronické zánětlivé onemocnění střev a/nebo střevní obstrukce

Pacienti nesmí být léčeni přípravkem Irinotecan Viatrix až do 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 nevolností, zvracením nebo průjmem. Byly také hlášeny vzácné případy dysfunkce ledvin kvůli syndromu nádorovému 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).

Srdeční poruchy

Příhody ischemie myokardu byly pozorovány po léčbě irinotekanem převážně u pacientů se základním onemocněním srdce, jinými známými rizikovými faktory srdečních onemocnění nebo předchozí cytotoxické chemoterapii (viz bod 4.8).

V důsledku toho je třeba pacienty s rizikovými faktory pečlivě sledovat, a mají být přijata opatření, aby byly minimalizovány všechny ovlivnitelné rizikové faktory (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

Cévní poruchy

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

Ostatní

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).

Ve vzácných případech se vyskytla porucha funkce ledvin, hypotenze nebo cirkulační selhání u pacientů, u nichž průjem a/nebo zvracení nebo sepse způsobily dehydrataci.

Antikoncepce u žen ve fertilním věku/muži

Vzhledem k možné genotoxicitě je nutné pacientkám ve fertilním věku doporučit používání vysoce účinné antikoncepce během léčby a po dobu 67 měsíců po podání poslední dávky irinotekanu.

Vzhledem k možné genotoxicitě je nutné pacientům mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku doporučit používání účinné antikoncepce během léčby a po dobu 34 měsíců po podání poslední dávky irinotekanu (viz bod 4.6).

Kojení

Vzhledem k možnosti nežádoucích účinků u kojeneckých dětí by mělo být kojení po dobu léčby přípravkem Irinotecan Viatrix přerušeno (viz body 4.3 a 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Irinotecan Viatrix obsahuje sorbitol (E420) a sodík

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

U kojenců a malých dětí (do 2 let věku) ještě nemusí být diagnostikována dědičná intolerance fruktózy (HFI). Léky (obsahující sorbitol/fruktózu) podávané intravenózně mohou být život ohrožující a měly by být u této populace kontraindikovány, pokud neexistuje převažující klinická potřeba a nejsou dostupné žádné alternativy.

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 lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 slabých 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).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3):

Třezalka tečkovaná: snížení plazmatické hladiny aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. V malé farmakokinetické studii (n=5), v níž byl irinotekan 350 mg/m² podáván současně s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) 900 mg, byl pozorován 42% pokles plazmatické koncentrace aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. Třezalka snižuje plazmatickou hladinu SN-38 a proto nemá být podávána společně s irinotekanem (viz bod 4.3).

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. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny se mohou podávat, nicméně odpověď na tyto vakcíny může být snížena.

Současné 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 proto třeba se mu vyhnout (viz bod 4.4).

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

Riziko snížené expozice irinotekanu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a snížení farmakodynamického účinku. Několik studií prokázalo, že souběžné podávání antikonvulziv indukujících enzym CYP3A4 vede ke snížení expozice irinotekanu, SN-38 a SN-38 glukuronidu, a ke snížení farmakodynamického účinku. Účinky takových antikonvulziv se odrazily v poklesu plochy pod křivkou (AUC) SN-38 a SN-38 glukuronidu o 50 % nebo více. Vedle indukce enzymu CYP3A4 může ve snížené expozici irinotekanu a jeho metabolitů hrát roli i zvýšená glukuronidace a zvýšená biliární exkrece. Navíc při podání fenytoinu existuje riziko exacerbace křečí vyplývající ze snížené absorpce fenytoinu v trávicím traktu způsobené cytotoxickými léčivými přípravky.

Silné inhibitory enzymu CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitory proteázy, klarithromycin, erythromycin, telithromycin):

Jedna studie ukázala, že současné podávání ketokonazolu vedlo ke snížení AUC hlavního oxidativního metabolitu, APC, o 87 %, a ke zvýšení AUC metabolitu SN-38 o 109 % v porovnání s irinotekanem podávaným samostatně.

Inhibitory UGT1A1 (např. atazanavir, ketokonazol, regorafenib)

Riziko zvýšení systémové expozice aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. Lékaři toto riziko mají brát v úvahu, pokud je kombinace těchto léků nevyhnutelná.

Ostatní inhibitory enzymu CYP3A4 (např. krizotinib, idelalisib):

Riziko zvýšené toxicity irinotekanu v důsledku zpomalení metabolismu irinotekanu způsobeného kritozonibem nebo idelalisibem.

Upozornění pro použití

Antagonisté vitamínu K: zvýšené riziko krvácení a trombotických příhod při nádorových onemocněních. Pokud jsou indikováni antagonisté vitamínu K, je nutná zvýšená frekvence sledování INR (mezinárodní normalizovaný poměr, International Normalized Ratio).

Současné podávání, které je nutno brát v úvahu

Imunosupresivní látky (např. cyklosporin, takrolimus): Excesivní imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.

Neuromuskulární blokátory: Nelze vyloučit interakci mezi irinotekanem a neuromuskulárními blokátory. Irinotekan má anticholinesterázovou aktivitu a léčiva s anticholinesterázovou aktivitou mohou prodloužit neuromuskulární blokádu suxamethonia a antagonistovat neuromuskulární blokádu nedepolarizujících léčivých přípravků.

Ostatní kombinace

5-fluoruracil/kyselina folinová: Současné podávání 5-fluoruracilu/kyseliny folinové v kombinačních režimech nemění farmakokinetiku irinotekanu.

Bevacizumab: Výsledky studie zaměřené na lékové interakce neprokázaly výrazný efekt bevacizumabu na farmakokinetiku irinotekanu nebo jeho aktivního metabolitu SN-38. Nicméně nelze vyloučit zvýšení toxicity v důsledku jejich farmakokinetických vlastností.

Cetuximab: Není prokázáno, 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

Ženy ve fertilním věku/ kontracepce u mužů a žen

Vzhledem k možné genotoxicitě je nutné pacientkám ve fertilním věku doporučit používání vysoce účinné antikoncepce během léčby a až 6 měsíců po podání poslední dávky irinotekanu (viz bod 4.4).

Vzhledem k možné genotoxicitě je nutné pacientům mužského pohlaví s partnerkami ve fertilním věku doporučit používání účinné antikoncepce během léčby a až 3 měsíce po podání poslední dávky irinotekanu (viz bod 4.4).

Těhotenství

Neexistují údaje o použití irinotekanu u těhotných žen. U zvířat však byl irinotekan embryotoxický a teratogenní. Z tohoto důvodu se na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku irinotekanu nesmí, pokud to není nezbytně nutné, přípravek Irinotecan Viatrix během těhotenství používat.

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

Kojení

U kojících potkanů byl ¹⁴C-irinotekan odhalen v mléce. Není známo, zda se irinotekan vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům na kojené dítě musí matka po dobu léčby irinotekanem přerušit kojení (viz bod 4.3 a 4.6).

Fertilita

Neexistují žádné údaje o vlivu irinotekanu na fertilitu u lidí. U zvířat byly nežádoucí účinky irinotekanu na fertilitu potomstva zaznamenány (viz bod 5.3). Před zahájením léčby přípravkem Irinotecan Viatrix je nutné pacientům doporučit zachování gamet.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Irinotecan Viatrix má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti musí být upozorněni na možný výskyt závratí a poruchu zraku, které mohou vzniknout do 24 hodin po podání přípravku Irinotecan Viatrix, a je nutné jim doporučit neřídit ani neobsluhovat stroje, pokud se tyto příznaky vyskytnou.

4.8 Nežádoucí účinky

KLINICKÉ STUDIE

Ve studiích metastatického kolorektálního karcinomu byla ve velkém rozsahu shromáždována 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)		
Třídy 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 (reverzibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté	zánět sliznic
	velmi časté	horečka
	velmi časté	astenii
Vyšetření	časté	zvýšení hladin kreatininu v krvi
	časté	zvýšení hladin transamináz (AST a ALT)

	časté	zvýšení hladiny bilirubinu
	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 $<500/\text{mm}^3$) u 22,6 % pacientů. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl v 18 % počet neutrofilů pod $1000/\text{mm}^3$, včetně 7,6 % s počtem neutrofilů $<500/\text{mm}^3$. Úplné normalizace bylo dosaženo do 22 dnů.

Horečka se závažnou neutropenií byla hlášena u 6,2 % pacientů a v 1,7 % léčebných cyklů.

Infekční epizody 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 $< 8 \text{ g/l}$ a 0,9 % s hodnotou hemoglobinu $< 6,5 \text{ g/l}$).

Trombocytopenie ($< 100\,000/\text{mm}^3$) byla pozorována u 7,4 % pacientů a 1,8 % cyklů, u 0,9 % pacientů s trombocyty $\leq 50\,000/\text{mm}^3$ 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 irinotekanu nebyl jednoznačně prokázán. Pyrexie bez přítomnosti infekce a bez doprovodné těžké neutropenie se vyskytla u 12 % pacientů v monoterapii.

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 této části 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 vyrážka 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 hlášeny u pacientů léčených kombinací kapecitabinu s irinotekanem tyto: *velmi časté, všechny stupně nežádoucích účinků*: trombóza/embolie; *časté, všechny stupně nežádoucích účinků*: hypersenzitivní reakce, srdeční 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 srdeční 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 průjmu 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 tkáň 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/m ² podávané každé 2 týdny)		
Třídy 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 tkáň	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
	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 **nauzey 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/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. Úplné normalizace bylo obvykle dosaženo během 7-8 dnů.

Horečka se závažnou neutropenií byla hlášena u 3,4 % pacientů a v 0,9 % léčebných cyklů.

Infekční epizody 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 léčených v kombinované terapii. Kauzální vztah k přípravku Irinotecan Viatrix nebyl jasně prokázán. **Pyrexie** bez přítomnosti infekce a bez současné závažné neutropenie se vyskytla u 6,2 % pacientů léčených v kombinované terapii.

Laboratorní testy

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, sepe, rektální poruchy, GI moniliáza, hypomagnesemie, vyrážka, kožní příznaky, abnormální chůze, zmatenost, bolest hlavy, synkopa, návaly horka, bradykardie, infekce močového ústrojí, bolest prsů, zvýšení GGTP (gamaglutamyltransferáza), 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, tromboflebitida hlubokých žil, embolus v dolní končetině, plicní embolus, tromboflebitida, trombóza a náhlá smrt). (Viz bod 4.4.)

POSTMARKETINGOVÉ ZKUŠENOSTI

Frekvence nežádoucích účinků z postmarketingového sledování nejsou známe (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy 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 ^a• Virové infekce ^b
Poruchy krve a lymfatického systému	<ul style="list-style-type: none">• Periferní trombocytopenie s antikoagulačními protilátkami
Poruchy imunitního systému	<ul style="list-style-type: none">• Hypersenzitivní reakce• Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	<ul style="list-style-type: none">• Dehydratace (způsobená průjmem a zvracením)• Hypovolemie
Poruchy nervového systému	<ul style="list-style-type: none">• Poruchy řeči zpravidla přechodného charakteru, v některých případech byla příhoda připisována cholinergnímu syndromu, pozorovanému během nebo krátce po infuzi irinotekanu• Parestezie• Mimovolní svalové stahy
Srdeční poruchy	<ul style="list-style-type: none">• Hypertenze (během nebo po infuzi)• Srdeční a oběhové selhání*

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 předcházející kolitidy • Megakolon • Gastrointestinální krvácení • Kolitida; v některých případech byla kolitida komplikovaná ulcerací, krvácením, ileem nebo infekcí. • Tyflitida • Ischemická kolitida • Ulcerózní kolitida • Gastrointestinální krvácení • Symptomatické nebo asymptomatické zvýšení pankreatických enzymů • Intestinální perforace
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<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 hladin amylázy v krvi • Zvýšení hladin lipázy • Hypokalemie • Hyponatremie, většinou spojená s průjmem a zvracením • Zvýšení sérových hladin transaminázy (tj. AST a ALT) bez přítomnosti progredujících jaterních metastáz bylo hlášeno velmi vzácně
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<ul style="list-style-type: none"> • Svalové kontrakce nebo křeče
Poruchy ledvin a močových cest	<ul style="list-style-type: none"> • 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*
Cévní poruchy	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotenze*
Poruchy jater a žlučových cest	<ul style="list-style-type: none"> • Steatóza jater • Steatohepatitida

* 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.

^a např. pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii*, bronchopulmonální aspergilóza, systémová kandidóza.

^b např. herpes zoster, chřipka, reaktivace hepatitidy B, kolitida způsobená cytomegalovirem.

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

4.9 Předávkování

Vyskytly se případy předávkování při dávkách přibližně dvakrát vyšších, než je doporučená léčebná dávka, jež mohou být fatální. Nejvýznamnějšími hlášenými nežádoucími účinky byly těžká neutropenie a těžký průjem. Proti irinotekanu není známo žádné antidotum. Je nutné poskytnout maximální podpůrnou léčbu k prevenci dehydratace způsobené průjemem a léčit případné infekční komplikace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatický inhibitor topoizomerázy I, ATC kód: L01CE02.

Mechanismus účinku

Experimentální údaje

Irinotekan je polosyntetický derivát kamptothecinu. Je to antineoplastická látka působící jako specifický inhibitor DNA topoizomerázy I. Ve většině tkání se metabolizuje karboxylesterázou na SN-38, který, jak se ukázalo, je účinnější než irinotekan v purifikované topoizomeráze I a cytotoxičtější než irinotekan vůči několika liniím myších i lidských nádorových buněk. Inhibice DNA topoizomerázy I irinotekanem či SN-38 vyvolává léze na jednotlivých řetězcích DNA, které blokují replikační vidlice DNA a jsou zodpovědné za cytotoxicitu. Zjistilo se, že tento cytotoxický účinek je časově závislý a specifický pro fázi S.

In vitro není irinotekan ani SN-38 rozpoznán P-glykoproteinem MDR (multidrug resistance) a působí cytotoxicky na buněčné linie rezistentní na doxorubicin a vinblastin.

Dále má irinotekan široké spektrum protinádorové účinnosti *in vivo* v modelech myších nádorů (P03 duktální adenokarcinom pankreatu, MA16/C adenokarcinom mléčné žlázy, C38 a C51 adenokarcinom tlustého střeva) a účinnosti proti lidským xenoinplantátům (Co-4 adenokarcinom tlustého střeva, MX-1 adenokarcinom mléčné žlázy, ST-15 a SC-16 adenokarcinom žaludku). Irinotekan rovněž účinkuje proti nádorům s expresí P-glykoproteinu MDR (leukemie P388 rezistentní na vinkristin a doxorubicin). Kromě protinádorového účinku je nejdůležitějším farmakologickým účinkem irinotekanu inhibice acetylcholinesterázy.

Klinické údaje

V kombinované léčbě v první linii u metastazujícího kolorektálního karcinomu:

V kombinované léčbě s kyselinou folinovou a 5-fluoruracilem

Klinické studie fáze III se zúčastnilo 385 dříve neléčených pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinodem léčených buď v 2týdenním dávkovacím režimu (viz bod 4.2) nebo v týdenním dávkovacím režimu. Při každém 2týdenním režimu po dávce irinotekanu 180 mg/m² jedenkrát za 2 týdny, podané v den 1, následovala infuze kyseliny folinové (200 mg/m² ve formě 2hodinové nitrožilní infuze) a 5-fluoruracilu (400 mg/m² ve formě nitrožilního bolusu, po němž následovalo 600 mg/m² ve formě 22hodinové nitrožilní infuze). V den 2 jsou podány kyselina folinová a 5-fluoruracil ve stejných dávkách a stejným způsobem. Při týdenním režimu po podání irinotekanu v dávce 80 mg/m² následuje infuze kyseliny folinové (500 mg/m² ve formě 2hodinové nitrožilní infuze), a dále 5-fluoruracilu (2300 mg/m² ve formě 24hodinové nitrožilní infuze) po dobu 6 týdnů.

Ve studii s kombinovanou léčbou a 2 režimy popsanými výše byla účinnost irinotekanu hodnocena u 198 pacientů:

	Kombinovaný režim (n=198)		Týdenní režim (n=50)		2-týdenní režim (n=148)	
	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA
Procento odpovědi (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p hodnota	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Střední doba do progresse (měsíce)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p hodnota	p<0,001		NS		p=0,001	
Střední doba trvání odpovědi	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p hodnota	NS		p=0,043		NS	
Střední doba 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	
Střední doba 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	
Střední doba 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: statisticky nevýznamný
*: v souladu s analýzou populace podle protokolu

Při týdenním režimu se těžký průjem vyskytl u 44,4 % pacientů léčených irinotekanem v kombinaci s 5FU/FA, a u 25,6 % pacientů léčených samotným 5FU/FA. Těžká neutropenie (počet neutrofilů < 500/mm³) se vyskytla u 5,8 % pacientů léčených irinotekanem v kombinaci s 5FU/FA a u 2,4 % pacientů léčených samotným 5FU/FA.

Kromě toho byla střední doba trvalého zhoršení stavu výkonnosti významně delší ve skupině užívající irinotekan v kombinaci s 5FU/FA, než ve skupině užívající samotný 5FU/FA (p=0,046).

Kvalita života se v této studii fáze III hodnotila pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30. Doba do definitivního zhoršení nastala ve skupinách léčených irinotekanem konstantně později. Celkový zdravotní stav/kvalita života byly mírně avšak nikoliv statisticky významně lepší ve skupině s kombinovanou léčbou irinotekanem, což znamená, že je možné dosáhnout účinnosti kombinované léčby s irinotekanem bez ovlivnění kvality života.

V kombinované léčbě s bevacizumabem:

AVF2107g: randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie III. fáze s účinnou léčbou jako kontrolou, hodnotící působení bevacizumabu v kombinaci s IRINOTEKAN/5FU/FA jako léčby první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo konečníku. Přidání bevacizumabu ke kombinaci IRINOTEKAN/5FU/FA vedlo ke statisticky významnému prodloužení celkové doby přežívání. Klinický přínos, měřeno celkovým přežíváním, byl zaznamenán u všech specifikovaných podskupin pacientů, včetně těch rozdělených podle věku, pohlaví, stupně ovlivnění běžných denních aktivit, závažností onemocnění, místa výskytu primárního nádoru, počtu zasažených orgánů a délky trvání metastazujícího onemocnění. Viz rovněž Souhrn údajů o přípravku bevacizumab. Údaje o účinnosti získané ve studii AVF2107g jsou shrnuty v následující tabulce:

	AVF2107g	
	Skupina 1 IRINOTEKAN /5FU/FA +Placebo	Skupina 2 IRINOTEKAN /5FU/FA + bevacizumab ^a
Počet pacientů	411	402
Celková doba přežívání		
Medián (měsíců)	15,6	20,3

95% Interval spolehlivosti	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Míra rizik ^b		0,660
Hodnota p		0,00004
Přežívání do progresu onemocnění		
Medián (měsíců)	6,2	10,6
Míra rizik		0,54
Hodnota p		<0,0001
Celková četnost odpovědí na léčbu		
Četnost (%)	34,8	44,8
95% interval spolehlivosti	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Hodnota p		0,0036
Trvání odpovědi na léčbu		
Median (měsíců)	7,1	10,4
25–75 percentil (měsíců)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg každé 2 týdny.

^bVztahující se ke kontrolní skupině.

V kombinaci s cetuximabem:

EMR 62 202-013: Tato randomizovaná klinická studie zahrnovala pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kterým nebyla podána předchozí léčba pro metastazující onemocnění a srovnávala kombinované podání cetuximabu a irinotekanu s infuzním 5-fluoruracilem/kyselinou folinovou (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 statusem genu KRAS byl 64 %.

Údaje o účinnosti získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

Proměnná/ statistika	Celková populace		Populace s KRAS divokého typu	
	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				
Hazard Ratio (95% CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-hodnota	0,0479		0,0167	

CI= interval spolehlivosti

FOLFIRI = irinotekan plus infuzní 5-FU/FA

ORR= četnost objektivní odpovědi (pacienti s kompletní nebo částečnou odpovědí)

PFS= přežívání do progresu

V kombinované léčbě s kapecitabinem

Data získaná z randomizované, kontrolované klinické studie fáze III (CAIRO) podporují podání kapecitabinu v počáteční dávce 1000 mg/m² po dobu 2 týdnů, a to každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem v první linii u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Bylo randomizováno 820 pacientů, kterým byla podána buď sekvenční léčba (n=410) nebo kombinovaná léčba (n=410). Sekvenční léčba sestávala z kapecitabinu v první linii (1250 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní), irinotekanu v druhé linii (350 mg/m² 1. den) a kombinaci kapecitabinu (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m² 1. den) ve třetí linii léčby. Kombinovaná léčba sestávala z kapecitabinu (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní) v kombinaci s irinotekanem (250 mg/m² 1. den) (XELIRI) v první linii a z kapecitabinu (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m² 1. den) ve druhé linii. Všechny léčebné cykly byly aplikovány v třítydenních intervalech. Střední doba přežívání do progresu u populace pacientů “intent-to-treat” byla u léčby v 1. linii 5,8 měsíců (95% CI, 5,1 -6,2 měsíců) pro kapecitabin v monoterapii a 7,8 měsíců (95% CI, 7,0-8,3 měsíců) pro XELIRI (p=0,0002).

Data získaná v rámci průběžné analýzy multicentrické, randomizované, kontrolované klinické studie fáze II (AIO KRK 0604) podporují podání kapecitabinu v počáteční dávce 800 mg/m² po dobu 2 týdnů, a to každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem a bevacizumabem v první linii léčby pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Bylo randomizováno 115 pacientů do skupiny léčené kapecitabinem v kombinaci s irinotekanem (XELIRI) a bevacizumabem: kapecitabin (800 mg/m² dvakrát denně po dobu 2 týdnů s následující 7denní přestávkou), irinotekan (200 mg/m² jako 30minutová infuze 1. den každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg jako 30 až 90minutová infuze 1. den každé 3 týdny); a 118 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené kapecitabinem kombinovaným s oxaliplatinou a bevacizumabem: kapecitabin (1000 mg/m² dvakrát denně po dobu 2 týdnů následovaných 7denní přestávkou), oxaliplatinou (130 mg/m² jako 2hodinová infuze 1. den každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg jako 30 až 90minutová infuze 1. den každé 3 týdny). Přežití 6 měsíců bez progresu u populace “intent-to-treat” bylo 80 % (XELIRI s bevacizumabem) versus 74 % (XELOX s bevacizumabem). Poměr zastoupení celkové odpovědi (úplná a částečná odpověď) byl 45 % (XELOX s bevacizumabem) versus 47 % (XELIRI s bevacizumabem).

V monoterapii v druhé linii v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu

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 IRINOTEKAN byla vyhodnocena u 765 pacientů s dokumentovanou progresí při terapii 5-FU v době zařazení do studie.

	Fáze III					
	IRINOTEKAN versus podpůrná léčba			IRINOTEKAN versus 5FU		
	IRINOTEKAN n=183	Podpůrná léčba n=90	hodnoty p	IRINOTEKAN n=127	5FU n=129	hodnoty p
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
Střední doba přežití (měsíce)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: nelze aplikovat

*: Statisticky významný rozdíl

Do klinických studií fáze II bylo zařazeno 455 pacientů, kteří byli léčeni v třítydenním dávkovacím režimu. Přežití 6 měsíců bez známek progresu bylo 30 % a střední doba přežití 9 měsíců. Střední doba do progresu onemocnění byla 18 týdnů.

Kromě toho byly provedeny nekomparativní studie II. fáze, v nichž bylo léčeno 304 pacientů dávkou 125 mg/m² v 90minutové infuzi 1x týdně po 4 týdny s následnou pauzou 2 týdny. V těchto studiích byla střední doba do progresu 17 týdnů a střední doba přežití 10 měsíců. U 193 pacientů léčených v týdním

režimu dávkami od 125 mg/m² byl pozorován obdobný bezpečnostní profil jako u 3týdenního schématu. Střední doba do výskytu první průjemové stolice byla 11 dní.

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

Účinnost kombinace cetuximabu s irinotekanem byla zkoumána ve dvou klinických studiích. Kombinovanou léčbu dostalo celkem 356 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem s expresí receptoru pro faktor epidermálního růstu (EGFR), u nichž selhala cytotoxická léčba zahrnující irinotekan, a kteří měli minimální stav výkonnosti podle Karnofského 60, ale většina z nich měla stav výkonnosti podle Karnofského ≥ 80 .

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

IMCL CP02-9923: Tato otevřená studie s jedním ramenem zkoumala kombinovanou léčbu u 138 pacientů.

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

Study	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 = podíl kontrolované nemoci (pacienti s kompletní odpovědí na léčbu, částečnou odpovědí nebo stabilizací choroby po dobu nejméně 6 týdnů),

ORR = podíl objektivní odpovědi (pacienti s kompletní odpovědí na léčbu),

OS = celková doba přežití

PFS = doba přežití bez progresse

Účinnost kombinace cetuximabu s irinotekanem byla vyšší než u cetuximabu v monoterapii, co se týče podílu objektivní odpovědi (ORR), podílu kontroly nemoci (DCR) a doby přežití bez progresse (PFS). V randomizované studii nebyl prokázán vliv na celkovou dobu přežití (poměr rizika 0,91, $p = 0,48$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Střední vrcholové koncentrace irinotekanu a SN-38 v plazmě, jichž se dosáhlo na konci infuze doporučené dávky 350 mg/m², byly 7,7 $\mu\text{g/ml}$ respektive 56 ng/ml, s odpovídajícími hodnotami pod křivkou (AUC) rovnými 34 $\mu\text{g.h/ml}$ a 451 ng.h/ml. Obecně byla u SN-38 byla pozorována značná variabilita farmakokinetických parametrů mezi jednotlivými subjekty.

Distribuce

Fáze I klinické studie se 60 pacienty s dávkovacím režimem 30minutové nitrožilní infuze 100 až 750 mg/m² vždy jednou za tři týdny, distribuční objem v ustáleném stavu: 157 l/m².

In vitro byla vazba proteinu v plazmě pro irinotekan přibližně 65 % a pro SN-38 přibližně 95 %.

Biotransformace

Studie hmotnostní rovnováhy a metabolismu se ¹⁴C značenou látkou prokázaly, 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:

- Hydrolyza karboxylesterázou na aktivní metabolit SN-38, který je eliminován zejména

- glukuronidací a dále vylučován žlučí a ledvinami (méně než 0,5 % dávky irinotekanu). SN-38-glukuronid je pravděpodobně následně hydrolyzován ve střevu.
- Enzymatická oxidace závislá na cytochromu P450 3A vede k otevření vnějšího piperidinového kruhu s formací APC (derivát kyseliny aminopentanové) a NPC (derivát primárního aminu) (viz bod 4.5).

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

Eliminace

V klinické studii fáze I se 60 pacienty s dávkovacím režimem 30minutové nitrožilní infuze 100 až 750 mg/m² vždy jednou za tři týdny, měl irinotekan dvoufázový nebo třífázový eliminační profil. Průměrná plazmatická clearance byla 15 l/h/m². Průměrný plazmatický poločas první fáze třífázového modelu byl 12 minut, druhé fáze 2,5 hodiny a poločas poslední fáze 14,2 hodiny. SN-38 vykazoval dvoufázový eliminační profil s průměrným eliminačním poločasem poslední fáze 13,8 hodin. Clearance irinotekanu klesá asi o 40 % u pacientů s bilirubinemií mezi 1,5 a 3násobkem horní hranice normálního rozmezí. U těchto pacientů dávka irinotekanu 200 mg/m² vede k plazmatické expozici srovnatelné s expozicí pozorovanou při dávce 350 mg/m² u pacientů s normálními parametry jaterních funkcí.

Linearita/nelinearita

Populační farmakokinetická analýza irinotekanu byla provedena u 148 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených podle různých režimů a různými dávkami ve fázi II klinických studií. Farmakokinetické parametry odhadnuté pro tříkpartmentový model byly podobné těm, jež byly pozorovány ve fázi I klinických studií. Všechny studie ukázaly, že expozice irinotekanu (CPT-11) a SN-38 stoupají proporcionálně s podanou dávkou CPT-11; jejich farmakokinetika nezávisí na počtu předchozích cyklů a na léčebném režimu.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Intenzita hlavních toxických účinků zjištěných při léčbě irinotekanem (např. leukopenie a průjem) závisí na expozici (AUC) mateřské léčivé látky a metabolitu SN-38. Při monoterapii byla zjištěna statisticky významná korelace mezi intenzitou hematologické toxicity (snížení počtu bílých krvinek a neutrofilů v nejnižších hodnotách) či intenzitou průjmu a hodnotami AUC irinotekanu i metabolitu SN-38.

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 deficity 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

Ukázalo se, že irinotekan a SN-38 mají mutagenní účinky *in vitro* v testu chromozomové aberace na buňkách CHO i v mikronukleovém testu *in vivo* u myši. Při Amesově testu se však ani u jedné z těchto látek žádný mutagenní potenciál neprojevil.

U potkanů, jimž se jednou týdně po 13 týdnů podávala maximální dávka 150 mg/m² (méně než polovina doporučené dávky u člověka), nebyly v období do 91. týdne od konce podávání hlášeny žádné nádory spojené s léčbou.

Studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podání irinotekanu byly provedeny u myši, potkanů a psů. Hlavní toxické účinky se týkaly krvetvorného a lymfatického systému. U psů byl popsán i opožděný průjem spojený s atrofií a fokální nekrózou střevní sliznice. U psů docházelo i k alopecii.

Závažnost těchto příznaků byla vázaná na dávku 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

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k neexistenci studií kompatibility se tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Koncentrát pro infuzní roztok:

Chemická a fyzikální stabilita léčivého přípravku byla prokázána po naředění 0,9% (9 mg/ml) roztokem chloridu sodného nebo 5% (50 mg/ml) roztokem glukózy na dobu 24 hodin při teplotě 2-8 °C a při teplotě 25 °C, pokud je přípravek chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, je nutné přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědé 2ml injekční lahvičky ze skla typu I (obsah irinotekanu 40 mg/2 ml), s pryžovou chlorobutylovou zátkou a uzávěrem (flip-off). Balení po 1, 5, 10 a 20 injekčních lahvičkách.

Hnědé 5ml injekční lahvičky ze skla typu I (obsah irinotekanu 100 mg/5 ml) s pryžovou chlorobutylovou zátkou a uzávěrem (flip-off). Balení po 1, 5, 10 a 20 injekčních lahvičkách.

Hnědé 15ml injekční lahvičky ze skla typu I (obsah irinotekanu 300 mg/15 ml) s pryžovou chlorobutylovou zátkou a uzávěrem (flip-off). Balení po 1, 5, 10 a 20 injekčních lahvičkách.

Hnědé 25ml injekční lahvičky ze skla typu I (obsah irinotekanu 500 mg/25 ml) s pryžovou chlorobutylovou zátkou a uzávěrem (flip-off). Balení po 1, 5, 10 a 20 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Stejně jako u jiných cytostatik je třeba při přípravě přípravku Irinotecan Viatrix a zacházení s ním nutná zvýšená opatrnost. Požaduje se použití ochranných brýlí, masky a rukavic.

Jestliže se irinotekan nebo infuzní roztok dostane do styku s pokožkou, musí se zasažené místo okamžitě a důkladně umýt mýdlem a vodou. Dojde-li ke kontaktu irinotekanu nebo infuzního roztoku se sliznicemi, musí se okamžitě opláchnout vodou.

Příprava k podání nitrožilní infuze:

Stejně jako jiné injekční látky, MUSÍ BÝT PŘÍPRAVEK IRINOTECAN VIATRIS NAŘEDĚN ASEPTICKY.

Jestliže se v injekční lahvičce nebo po naředění zjistí nějaké usazeniny, musí se přípravek zlikvidovat podle standardních postupů pro likvidaci cytotoxických látek.

Za aseptických podmínek natáhněte požadovaný objem přípravku Irinotecan Viatrix z injekční lahvičky kalibrovanou injekční stříkačkou a vstříkněte do 100 ml až 250 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného nebo 5 % glukózy. Infuze poté má být důkladně promíchána otáčením v ruce, čímž se získá koncentrace 4,62 mg/ml až 0,81 mg/ml.

Přípravek se podává intravenózní infuzí.

Likvidace:

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublín 15
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/011/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 1. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 1. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 10. 2023