

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Irinotecan Accordpharma 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 20 mg, což odpovídá irinotecanum 17,33 mg.

Jedna 2 ml lahvička obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 40 mg (40 mg/2 ml).

Jedna 5 ml lahvička obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 100 mg (100 mg/5 ml).

Jedna 15 ml lahvička obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 300 mg (300 mg/15 ml).

Jedna 25 ml lahvička obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 500 mg (500 mg/25 ml).

Jedna 50 ml lahvička obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 1000 mg (1000 mg/50 ml).

Pomocné látky se známým účinkem: jeden ml obsahuje 45 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Světle žlutý čirý roztok prakticky prostý částic. pH v rozmezí přibližně 3,0 až 3,8 a osmolalita v rozmezí přibližně 270 až 330 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Irinotecan Accordpharma 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, u kterých selhala léčba standardním režimem obsahujícím 5-fluoruracil.

V kombinaci s cetuximabem je přípravek 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 5-fluoruracilem, kyselinou folinovou a bevacizumabem je přípravek indikován jako lék první volby u pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta.

Přípravek je v kombinaci s kapecitabinem a bevacizumabem či bez něj indikován jako lék první volby v léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Doporučené dávkování:

V monoterapii (pro dříve léčené pacienty):

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

V kombinované terapii (pro dříve neléčené pacienty):

Bezpečnost a účinnost trihydrátu irinotekan-hydrochloridu v kombinaci s 5-fluoruracilem (5FU) a kyselinou folinovou (FA) byla posouzena v následujícím léčebném režimu (viz bod 5.1).

- *Trihydrát irinotekan-hydrochloridu + 5FU/FA ve dvoutýdenním léčebném režimu*

Doporučená dávka trihydrátu irinotekan-hydrochloridu je 180 mg/m² podaná každé 2 týdny ve formě intravenózní infuze po dobu 30-90 minut, následovaná infuzí s kyselinou folinovou a 5-fluoruracilem.

Dávkování a způsob podání současně aplikovaného cetuximabu naleznete v souhrnu informací pro přípravku 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 s cetuximabem.

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

Pro dávkování a způsobu podávání v kombinaci s kapecitabinem, viz bod 5.1 a dále v souhrnu informací pro přípravku s kapecitabinem.

Úprava dávky:

Přípravek 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, 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 trihydrát irinotekan-hydrochloridu 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 souhrnem údajů pro tento léčivý přípravek.

Opatření, která je třeba přijmout při nežádoucích účincích bevacizumabu, naleznete v souhrnu údajů o přípravku s bevacizumabem.

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

Délka léčby:

Léčba přípravkem Irinotecan Accordpharma má pokračovat do objektivní progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pacienti s poruchou funkce jater:

V monoterapii: úvodní dávka přípravku má být u pacientů se stavem tělesné výkonnosti ≤ 2 určena podle hladiny bilirubinu v krvi [do trojnásobku horní hranice normálního rozmezí (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 trihydrát irinotekan-hydrochloridu 350 mg/m².
- U pacientů s hladinou bilirubinu v rozmezí od 1,5 do 3násobku ULN je doporučená dávka trihydrát irinotekan-hydrochloridu 200 mg/m².
- Pacienti s hladinou bilirubinu vyšší než 3násobek ULN nesmí být přípravkem Irinotecan Accordpharma léčeni (viz body 4.3 a 4.4).

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Použití přípravku 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 použití irinotecanu u dětí nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádná data.

Způsob podání

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

Irinotecan Accordpharma je cytotoxický. Informace týkající se ředění a zvláštních opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním 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 normálního rozmezí (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 souhrnu informací pro tyto léčivé přípravky.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Irinotecan Accordpharma 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 přípravek 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,
- v několika mimořádných 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 přípravek Irinotecan Accordpharma 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 přípravku Irinotecan Accordpharma a kdykoliv před následujícím cyklem. V monoterapii byl medián doby výskytu první tekuté stolice 5. den po podání infuze s trihydrát irinotekanhydrochloridem. Pacienti musí o výskytu průjmu urychleně informovat svého lékaře a ihned se musí zahájit vhodná léčba.

Zvýšené riziko průjmového onemocnění je u pacientů s předchozí radioterapií v oblasti břicha/pánve, u pacientů s výchozí leukocytózou, u pacientů se stavem tělesné výkonnosti (PS) ≥ 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 irinotekanhydrochlorid 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 irinotekanhydrochlorid 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 hospitalizace v následujících případech:

- 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 přípravkem Irinotecan Accordpharma 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.

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. Pacientům s hladinou bilirubinu > 3násobek ULN se přípravek Irinotecan Accordpharma podávat nesmí (viz bod 4.3).

Nauzea a zvracení

Před každým podáním irinotekanu 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 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, slzení, 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 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 irinotekanu.

Respirační poruchy

Intersticiální plicní onemocnění projevující se plicními infiltráty není během léčby irinotekanem časté. Intersticiální plicní onemocnění může být fatální. Rizikové faktory, které pravděpodobně souvisí s rozvojem intersticiálního plicního onemocnění, 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 vyšší četnosti snížení biologických funkcí u starších pacientů, zejména jaterních, je nutné v této skupině pacientů stanovit dávku přípravku s velkou opatrností (viz bod 4.2).

Zánětlivé onemocnění střeva a/nebo střevní obstrukce

Pacienti nesmí být léčeni irinotekanem do úplného vyřešení střevní obstrukce (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Bylo pozorováno zvýšení sérového kreatininu nebo 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 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).

Poruchy srdce

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

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

Cévní poruchy

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

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 úrovní dávky 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 pacientů se slabým stavem, 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).

Ostatní

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

Současné podávání přípravku Irinotecan Accordpharma 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).

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 mužským pacientům 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 kojenečků by mělo být kojení po dobu léčby přípravkem Irinotecan Accordpharma přerušeno (viz body 4.3 a 4.6).

Upozornění k pomocným látkám:

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

U kojenců a malých dětí (do 2 let věku) ještě nemusí být HFI diagnostikována. Léky (obsahující fruktózu) podávané intravenózně mohou mít život ohrožující účinky u jedinců s HFI a nesmí být v této populaci podávány, pokud neexistuje naprostá klinická potřeba a nejsou dostupné žádné alternativy.

Před podáním tohoto léčivého přípravku musí být u každého pacienta odebrána podrobná anamnéza s ohledem na symptomy HFI.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, 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 plazmatické hladiny aktivního metabolitu irinotekanu, SN-38. V malé farmakokinetické studii (n = 5), ve které byl irinotekan 350 mg/m² podáván současně s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) 900 mg, došlo ke 42% snížení plazmatické koncentrace aktivního metabolitu irinotekanu, SN-38. V důsledku toho 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 projeví snížením AUC SN-38 a SN-38G o 50 % nebo více. Kromě indukce enzymu CYP3A4 může při snižování expozice irinotekanu a jeho metabolitům hrát roli i zvýšená glukuronidace a zvýšená biliární sekrece. Navíc při podání s fenytoinem existuje riziko exacerbace křečí 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. Lékaři by to měli vzít v úvahu, pokud je tato kombinace nevyhnutelná.

Další inhibitory CYP3A4: (např. crizotinib, idelalisib)

Riziko zvýšené toxicity irinotekanu v důsledku zpomalení metabolismu irinotekanu crizotinibem 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 přípravek Irinotecan Accordpharma anticholinesterázovou aktivitu a léčivé přípravky s anticholinesterázovou aktivitou mohou prodloužovat neuromuskulární blokádu vyvolanou suxamethoniem, neuromuskulární blokáda nedepolarizujících léčivých přípravků může být antagonizována.

Ostatní kombinace

5-fluorouracil/kyselina listová: Souběžné podávání 5-fluorouracilu/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 žádné 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 mužským 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, fetotoxický a teratogenní (viz bod 5.3). Na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku irinotekanu, nesmí být irinotekan podáván v průběhu těhotenství, pokud jeho podávání není jednoznačně nezbytné.

Ženy ve fertilním věku nesmí 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 tedy, vzhledem k možným nežádoucím účinkům u kojenců, by mělo být kojení po dobu léčby irinotekanem přerušeno (viz bod 4.3 a 4.4).

Fertilita

Neexistují žádné údaje týkající se účinků irinotekanu na fertilitu u lidí. U zvířat byly zaznamenány nežádoucí účinky irinotekanu na fertilitu u potomků (viz bod 5.3).

Před zahájením užívání přípravku Irinotecan Accorpharma zvažte doporučení pacientům ohledně zachování gamet.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Irinotecan Accordpharma 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 irinotekanu a doporučit jim, aby při výskytu těchto příznaků neřídili a neobsluhovali stroje.

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 ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Hlášené nežádoucí účinky irinotekanu v monoterapii (350 mg/m² podávané každé 3 týdny)		
Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Četnost výskytu	Preferovaný termín
Infekce a infestace	Časté	infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie, 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	Reverzibilní alopecie
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 irinotekanu.

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

Zácpa byla pozorována u méně než 10 % pacientů.

Neutropenie byla pozorována u 78,7 % pacientů a byla těžká (počet neutrofilů <500 buněk/ mm^3) u 22,6 % pacientů. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl v 18 % počet neutrofilů pod $1\,000$ buněk / mm^3 , včetně 7,6 % s počtem neutrofilů <500 buněk mm^3 . 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, u 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 irinotekanu 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, mírný až středně závažný vzestup sérové hladiny buď aminotransferáz, 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 přípravcích.

Kromě nežádoucích účinků, pozorovaných v monoterapii kapecitabinem nebo pozorovaných ve vyšší frekvenci v porovnání s monoterapií kapecitabinem, byly nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených kombinací kapecitabinu s irinotekanem tyto: velmi časté, všechny stupně nežádoucích účinků: trombóza/embolie; časté, všechny stupně nežádoucích účinků: hypersenzitivita, 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 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 tkáně podle tříd orgánových systémů MedDRA.

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

Hlášené nežádoucí účinky irinotekanu v kombinované terapii (180 mg/m² podávané každé 2 týdny)		
Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Četnost výskytu	Preferovaný termín
Infekce a infestace	Časté	Infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie, 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,
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšené hladiny aminotransferáz (ALT a AST), zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Alopecie (reverzibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Zánět sliznice, astenie
	Časté	Pyrexie

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). 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 irinotekanu 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) 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 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, anorektální porucha, gastrointestinální kandidová infekce, hypomagnesemie, vyrážka, kožní projevy, porucha chůze, zmatenost, bolest hlavy, synkopa, zrudnutí, bradykardie, infekce močových cest, bolest prsu, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, 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 embolizace, 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).

Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Preferovaný termín
Infekce a infestace	Pseudomembranózní kolitida, z níž jedna byla potvrzena bakteriologicky (<i>Clostridium difficile</i>) Sepse 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 průjmem 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 Parestezie Mimovolní svalové kontrakce
Srdeční poruchy	Hypertenze (během infuze nebo po infuzi) Srdeční oběhové selhání‡
Cévní poruchy	Hypotenze‡
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Intersticiální plicní onemocnění projevující se plicní infiltrací je během léčby irinotekanem méně časté; byly hlášeny rané 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. Tyflitida 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 *Pneumocystis jirovecii*, 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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 irinotekan 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 bloádě 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 slinivky, MA16/C adenokarcinom mléčné žlázy, C38 a C51 adenokarcinomy tlustého střeva) a proti lidským heterogenním 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 irinotekanu inhibice acetylcholinesterázy.

Klinické údaje

V kombinované terapii s kyselinou folinovou a 5- fluoruracilem

Do klinické studie fáze III bylo zařazeno 385 pacientů s dosud neléčeným metastatickým 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 5-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 5-fluoruracil podány ve stejných dávkách a časech. V týdenním léčebném režimu následuje po podání irinotekanu v dávce 80 mg/m² infuze s kyselinou folinovou (500 mg/m² formou 2hodinová intravenózní infuze) a pak infuze s 5-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 irinotekanu byla hodnocena u 198 léčených pacientů:

	Kombinované režimy (n=198)		Týdenní režim (n=50)		2týdenní režim (n=148)	
	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA

Procento odpovědí (%)	40,8 (*)	23,1 (*)	51,2 (*)	28,6 (*)	37,5 (*)	21,6 (*)
p hodnota	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Střední doba dogrese (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 (měsíce)	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: nevýznamné

(*) analýza populace podle protokolu

V týdenním léčebném režimu byl výskyt těžkého průjmu pozorován u 44,4 % pacientů léčených irinotekanem 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 irinotekanem v kombinaci s 5FU/FA a u 2,4% pacientů léčených pouze 5FU/FA.

Kromě toho byla průměrná doba do definitivního zhoršení stavu výkonnosti významně delší ve skupině s kombinací irinotekan+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 irinotekanem. Zhodnocení poměru Celkový zdravotní stav/kvalita života byl mírně lepší, i když ne nijak významně, u skupiny s irinotekanem; což potvrzuje, že irinotekan v kombinovaném režimu může být účinný, aniž by to ovlivnilo kvalitu života.

V kombinované terapii s bevacizumabem:

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná klinická studie fáze III hodnotila bevacizumab v kombinaci s irinotekan /5FU/FA jako léčbu první linie metastatického karcinomu tlustého střeva nebo konečníku (Studie AVF2107g). Přidání bevacizumabu ke kombinaci irinotekan /5FU/FA mělo za následek statisticky významné zvýšení parametru 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 metastatického onemocnění. Viz také souhrn informací pro bevacuzimab. Výsledky týkající se účinnosti ve studii AVF2107g jsou shrnuty v následující tabulce.

AVF2107 g		
	Skupina 1 irinotekan/5FU/FA placebo	Skupina 2 irinotekan/5FU/FA bevacuzimab ^(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)	6,2	10,6
Poměr rizika		0,54
p-hodnota		< 0,0001
<i>Celková četnost odpovědí</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 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 statem genu KRAS byl 64 %.

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

Proměnná/statistické údaje	Celková populace				Populace s genem KRAS divokého typu			
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)		FOLFIRI (N=599)		Cetuximab plus FOLFIRI (N=172)		FOLFIRI (N=176)	
ORR								
% (95% IS)	46,9 51,0)	(42,9, 38,7 42,8)	(34,8, 42,8)		59,3 66,7)	(51,6, 43,2 50,9)	(35,8, 50,9)	
p hodnota	0,0038				0,0025			

PFS				
Poměr rizika (95% IS)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
hodnota p	0,0479		0,0167	

CI

(confidence interval) = interval spolehlivosti, FOLFIRI = irinotekan plus infuzní podávání 5-FU/FA, ORR (objective response rate) = míra objektivních odpovědí (pacienti s úplnou odpovědí nebo částečnou odpovědí), PFS (progression-free survival) = doba přežití do 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 metastatickým kolorektálním karcinomem. 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 KKK 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 metastatickým 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). Celková míra odpovědi (úplná odpověď plus částečná odpověď) byla 45 % (XELOX s bevacizumabem) oproti 47 % (XELIRI s bevacizumabem).

V monoterapii v druhé linii terapie metastatického kolorektálního karcinomu:

Klinické studie fáze II/III byly provedeny u více než 980 pacientů s třítydenním režimem dávkování (tzn. dávka jednou za 3 týdny) s metastatickým kolorektálním karcinomem, u nichž předtím selhala léčba s 5-FU. Účinnost irinotekanu byla vyhodnocena u 765 pacientů se zaznamenanou progresí během léčby s 5-FU na začátku studie.

	<i>Fáze III</i>					
	<i>Irinotekan vs. podpůrná léčba</i>			<i>Irinotekan vs. 5FU</i>		
	Irinotekan n=183	Podpůrná léčba n=90	p hodnoty	Irinotekan n=127	5FU n=129	p hodnoty
Přežití 6 měsíců bez	NA	NA		33,5 ^(*)	26,7	p=0,03

progrese po (%)						
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 progrese po 6 měsících 30 % a medián přežití 9 měsíců. Medián do progrese 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 progrese 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 metastatickým 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 otevřená klinická studie s jednou skupinou 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 = četnost kontroly onemocnění (pacienti s kompletní odpovědí, částečnou odpovědí nebo nemocí stabilizovanou po dobu alespoň 6 týdnů, ORR = četnost objektivních odpovědí (pacienti s kompletní odpovědí nebo s částečnou odpovědí), podíl objektivní odpovědi (pacienti s kompletní odpovědí na léčbu), OS = celková doba přežití, PFS = přežití bez progrese.

Účinnost kombinované léčby cetuximabu s irinotekanem byla lepší než účinnost cetuximabu v monoterapii z hlediska četnosti objektivních odpovědí (ORR), četnosti kontroly onemocnění (DCR) a přežití bez progrese (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 při irinotekanu 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 metastatickým kolorektálním karcinomem, kteří byli ve studiích fáze II léčeni podle různých režimů a různými dávkami. Farmakokinetické parametry odhadnuté u tříkompartmentového 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 přípravkem Irinotecan Accordpharma (např. leukoneutropenie a průjem), souvisí s expozicí (AUC) mateřskému léčivu a metabolitu SN-38. Byly pozorovány významné korelace mezi hematologickou toxicitou (pokles počtu bílých krvinek a neutrofilů v nejnižších hodnotách) nebo intenzitou průjmu a hodnotami AUC irinotekanu a metabolitu SN-38 v monoterapii.

Pacienti se sníženou aktivitou UGT1A1:

Uridin difosfát-glukuronosyl transferáza 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 Crigler-Najjar) 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 reakcí, 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 buňkách 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 lidí), nebyly po dobu 91 týdnů od ukončení léčby 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 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 lidi. U potkanů prokazovala mláďata s vnějšími abnormalitami narozená léčeným zvířatům snížení fertility. Tento příznak nebyl pozorován 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

hydroxid sodný (k úpravě pH)

kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

voda na injekci

6.2. Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6 (viz také bod 4.2).

6.3. Doba použitelnosti

Doba použitelnosti neotevřené lahvičky je 3 roky.

Irinotekan je fyzikálně a chemicky stabilní v infuzních roztocích (0,9% (w/v) chloridu sodného a 5% (w/v) roztoku glukózy) po dobu až 28 dnů, pokud jsou uchovávány v LDPE nebo PVC obalech při teplotě 5 °C nebo při 25 °C a chráněny před světlem. Při vystavení světlu byla fyzikálně-chemická stabilita prokázána po dobu 3 dnů.

Z mikrobiologického hlediska je nutno přípravek použít okamžitě. Pokud se přípravek nepoužije okamžitě, je doba a podmínky uchovávání v odpovědnosti uživatele a neměly by přesáhnout 24 hodin při teplotě 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání zředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

2 ml

Koncentrát pro infuzní roztok je naplněn v 5ml skleněné lahvičce třídy I hnědé barvy, uzavřené šedou chlorbutylovou zátkou s hliníkovým oranžovým odtrhovacím krytem.

5 ml

Koncentrát pro infuzní roztok je naplněn v 5ml skleněné lahvičce třídy I hnědé barvy, uzavřené šedou chlorbutylovou zátkou s hliníkovým červeným odtrhovacím krytem.

15 ml

Koncentrát pro infuzní roztok je naplněn v 20ml skleněné lahvičce třídy I hnědé barvy, uzavřené šedou chlorbutylovou zátkou s hliníkovým oranžovým odtrhovacím krytem.

25 ml

Koncentrát pro infuzní roztok je naplněn v 30ml skleněné lahvičce třídy I hnědé barvy, uzavřené šedou chlorbutylovou zátkou s hliníkovým oranžovým odtrhovacím krytem.

50 ml

Koncentrát pro infuzní roztok je naplněn v 50ml skleněné lahvičce třídy I hnědé barvy, uzavřené šedou chlorbutylovou zátkou (westar silicon 1) s hliníkovým oranžovým odtrhovacím krytem.

Velikosti balení:

2 ml, 5 ml, 15 ml, 25 ml, 50 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Jako u jiných cytostatik je třeba při přípravě i zacházení s přípravkem Irinotecan Accordpharma zvýšená opatrnost. Je třeba používat ochranné brýle, masku a rukavice. 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 léčivé přípravky, musí být přípravek Irinotecan Accordpharma naředěn asepticky (viz bod 6.3.)

Pokud se v injekční lahvičce nebo po naředění objeví jakákoli sraženina, je nutno přípravek zlikvidovat podle standardních postupů pro likvidaci cytotoxických látek.

Za aseptických podmínek natáhněte požadovaný objem přípravku Irinotecan Accordpharma z injekční lahvičky kalibrovanou injekční stříkačkou a vstříkněte do 250 ml infuzního vaku nebo lahve obsahujících buď 0,9% roztok chloridu sodného nebo 5% roztok glukózy. Poté musí být infuzní roztok důkladně promíchán otáčením v ruce.

Likvidace:

K jednorázovému použití.

Veškerý materiál použitý pro ředění a podávání je třeba zlikvidovat v souladu se standardními nemocničními postupy vztahujícími se na cytotoxické látky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava,
Polsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

44/319/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 8. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 6. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 10. 2023