

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Irinotecan Viatris 20 mg/ml
koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg trihydrát irinotekánium-chloridu, čo zodpovedá 34,66 mg irinotekánu.

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg trihydrát irinotekánium-chloridu, čo zodpovedá 86,65 mg irinotekánu.

Jedna 15 ml injekčná liekovka obsahuje 300 mg trihydrát irinotekánium-chloridu, čo zodpovedá 259,95 mg irinotekánu.

Jedna 25 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg trihydrát irinotekánium-chloridu, čo zodpovedá 433,25 mg irinotekánu.

Jeden mililiter (ml) koncentráту na infúzny roztok obsahuje 20 mg trihydrát irinotekánium-chloridu, čo zodpovedá 17,33 mg irinotekánu.

Pomocná látka so známym účinkom: sorbitol (E 420) (45 mg/ml).

Jeden ml koncentráту v injekčnej liekovke obsahuje 0,072 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry roztok.

pH koncentráту na infúzny roztok je v rozmedzí 3,0 až 4,0 a osmolarita je v rozmedzí 265 až 320 mosmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Irinotecan Viatris v kombinácii s cetuximabom je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom exprimujúcim receptor pre epidermálny rastový faktor (EGFR, epidermal growth factor receptor), s génom KRAS divokého typu, bez predchádzajúcej liečby metastatického ochorenia alebo po zlyhaní cytotoxickej liečby obsahujúcej irinotekán (pozri časť 5.1).

Irinotecan Viatris v kombinácii s 5-fluóruracilom, kyselinou folínovou a bevacizumabom je indikovaný na liečbu 1. línie u pacientov s metastatickým karcinómom hrubého čreva alebo konečníka.

Irinotecan Viatris v kombinácii s kapecitabínom – s bevacizumabom alebo bez neho – je indikovaný na liečbu 1. línie u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Len pre dospelých. Infúzny roztok Irinotecanu Viatris sa má podávať infúziou do periférnej alebo centrálnej žily.

Dávkovanie:

Pri monoterapii (pre pacientov s predchádzajúcou liečbou):

Odporúčané dávkovanie Irinotecanu Viatris je 350 mg/m² formou 30 až 90-minútovej intravenózne infúzie každé 3 týždne (pozri časť 6.6 a časť 4.4).

Pri kombinovanej liečbe (pre pacientov bez predchádzajúcej liečby):

Bezpečnosť a účinnosť Irinotecanu Viatris v kombinácii s 5-fluóruracilom (5FU) a kyselinou folínovou (FA) sa hodnotili v nasledujúcej schéme (pozri časť 5.1):

- Irinotecan Viatris + 5FU/FA – dávkovacia schéma každé 2 týždne
Odporúčaná dávka Irinotecanu Viatris je 180 mg/m² jedenkrát každé 2 týždne formou 30 až 90-minútovej intravenózne infúzie, po ktorej nasleduje infúzia kyseliny folínovej a 5-fluóruracilu.

Dávkovanie a spôsob podávania súbežne podávaného cetuximabu, pozri súhrn charakteristických vlastností tohto lieku.

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

Dávkovanie a spôsob podávania bevacizumabu, pozri súhrn charakteristických vlastností bevacizumabu.

Dávkovanie a spôsob podávania kombinácie s kapecitabínom, pozri časť 5.1 a zodpovedajúce časti súhrnu charakteristických vlastností kapecitabínu.

Úpravy dávkovania:

Irinotecan Viatris sa má podávať až po primeranom ústupe všetkých nežiaducich udalostí na stupeň 0 alebo 1 podľa kritérií NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) a po úplnom ústupe hnačky súvisiacej s liečbou.

Na začiatku ďalšej infúzie v rámci liečby sa má dávka Irinotecanu Viatris, prípadne aj 5FU, znížiť podľa najhoršieho stupňa závažnosti nežiaducich udalostí pozorovaných počas predchádzajúcej infúzie. Liečba sa má odložiť o 1 až 2 týždne, aby mohlo dôjsť k ústupu nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou.

Pri nasledujúcich nežiaducich udalostiach je potrebné znížiť dávku Irinotecanu Viatris a/alebo 5FU o 15 až 20 %:

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

Odporúčania na úpravy dávok cetuximabu, keď sa podáva v kombinácii s irinotekánom, sa musia riadiť súhrnom charakteristických vlastností tohto lieku.

U pacientov vo veku 65 rokov a viac sa pri kombinácii s kapecitabínom odporúča začiatočnú dávku kapecitabínu znížiť na 800 mg/m² dvakrát denne (podľa súhrnu charakteristických vlastností kapecitabínu). Pozri tiež odporúčania na úpravu dávky pri kombinovanom režime v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.

Trvanie liečby:

Liečba Irinotecanom Viatris má pokračovať až do objektívnej progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Osobitné populácie:

Porucha funkcie pečene:

Pri monoterapii: U pacientov s výkonnostným stavom ≤ 2 sa má začiatočná dávka Irinotecanu Viatris určiť na základe krvných hladín bilirubínu (až do 3-násobku hornej hranice referenčného rozpätia [ULN, upper limit of normal]). U týchto pacientov s hyperbilirubinémiou a protrombínovým časom dlhším ako 50 % je klírens irinotekánu znížený (pozri časť 5.2), a preto je riziko hematotoxicity zvýšené. V tejto skupine pacientov sa má preto každý týždeň sledovať kompletný krvný obraz.

- U pacientov s bilirubínom do 1,5-násobku ULN je odporúčané dávkovanie Irinotecanu Viatris 350 mg/m².
- U pacientov s bilirubínom v rozmedzí 1,5 až 3-násobku ULN je odporúčané dávkovanie Irinotecanu Viatris 200 mg/m².
- Pacienti s bilirubínom vyšším ako 3-násobok ULN nemajú byť liečení Irinotecanom Viatris (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

K dispozícii nie sú žiadne údaje o kombinovanej liečbe Irinotecanom Viatris u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek:

Použitie Irinotecanu Viatris u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neodporúča, pretože štúdie u tejto skupiny pacientov sa neuskutočnili (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Starší ľudia:

U starších ľudí sa neuskutočnili žiadne špecifické farmakokinetické štúdie. Vzhľadom na vyššiu frekvenciu výskytu znížených biologických funkcií sa však u tejto skupiny pacientov má dávka zvoliť opatrne. U tejto skupiny pacientov je potrebné intenzívnejšie sledovanie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Irinotecanu Viatris u detí neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku.

Pokyny na rekonštitúciu riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Chronické zápalové ochorenie čriev a/alebo črevná obštrukcia (pozri časť 4.4).
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Laktácia (pozri časť 4.6 a časť 4.4).
- Hladina bilirubínu > 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (pozri časť 4.4).
- Ťažká porucha kostnej drene.
- Výkonnostný stav > 2 podľa klasifikácie WHO.
- Súbežné podávanie s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.5).
- Živé oslabené očkovačie látky (pozri časť 4.5).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie Irinotecanu Viatris sa má obmedziť len na oddelenia špecializované na podávanie cytotoxickej chemoterapie a má sa podávať len pod dohľadom lekára kvalifikovaného na podávanie protirakovinovej chemoterapie.

Vzhľadom na charakter a incidenciu nežiaducich udalostí sa Irinotecan Viatris bude predpisovať len v nasledujúcich prípadoch po zvážení očakávaných prínosov oproti možným terapeutickým rizikám:

- u pacientov, u ktorých je prítomný rizikový faktor, najmä u pacientov s výkonnostným stavom = 2 podľa klasifikácie WHO.
- v niekoľkých zriedkavých prípadoch, kedy sa dá predpokladať, že pacient nebude schopný dodržiavať odporúčania týkajúce sa zvládnutia nežiaducich účinkov (potreba okamžitej a dlhodobej protihnačkovej liečby kombinovaná s vysokým príjmom tekutín pri nástupe neskorej hnačky). U týchto pacientov sa odporúča prísny dohľad v rámci hospitalizácie.

Ak sa Irinotecan Viatris používa v monoterapii, zvyčajne sa predpisuje v dávkovacej schéme každé 3 týždne. U pacientov, u ktorých môže byť potrebné prísnejšie sledovanie, alebo u pacientov s mimoriadnym rizikom závažnej neutropénie sa však môže zväziť týždňová dávkovacia schéma (pozri časť 5).

Neskorá hnačka

Pacienti majú byť poučení o riziku neskorej hnačky, ktorá sa vyskytuje po viac ako 24 hodinách po podaní Irinotecanu Viatris a kedykoľvek pred nasledujúcim cyklom. Pri monoterapii bol medián nástupu prvej tekutej stolice 5. deň po podaní infúzie Irinotecanu Viatris. Pacienti majú urýchlene informovať svojho lekára o jej výskyte a ten má ihneď začať príslušnú liečbu.

Pacienti so zvýšeným rizikom hnačky sú pacienti po predchádzajúcej rádioterapii brušnej/panvovej oblasti, pacienti s východiskovou hyperleukocytózou, pacienti s výkonnostným stavom ≥ 2 a ženy. Pri nesprávnej liečbe môže byť hnačka život ohrozujúca, obzvlášť ak je pacient súčasne neutropenický.

Akonáhle sa vyskytne prvá tekutá stolica, pacient má začať piť veľké objemy nápojov obsahujúcich elektrolyty a okamžite sa musí začať primeraná protihnačková liečba. Túto protihnačkovú liečbu predpíše oddelenie, na ktorom sa Irinotecan Viatris podával. Po prepustení z nemocnice si má pacient vyzdvihnúť predpísané lieky, aby mohol liečiť hnačku hneď ako sa objaví. Navyše pacienti musia informovať svojho lekára alebo oddelenie, kde im bol podaný Irinotecan Viatris, ak sa hnačka objaví.

V súčasnosti odporúčaná protihnačková liečba pozostáva z vysokých dávok loperamidu (prvá dávka 4 mg a potom 2 mg každé 2 hodiny). Táto liečba má pokračovať ešte 12 hodín po poslednej tekutej stolici a nemá sa upravovať. Loperamid v týchto dávkach sa v žiadnom prípade nemá podávať dlhšie ako 48 nasledujúcich hodín z dôvodu rizika vzniku paralytického ilea, ani kratšie ako 12 hodín.

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

Okrem antibiotickej liečby sa na zvládnutie hnačky v nasledujúcich prípadoch odporúča hospitalizácia:

- hnačka spojená s horúčkou
- závažná hnačka (vyžadujúca intravenóznú hydratáciu)
- hnačka pretrvávajúca aj po 48 hodinách od začatia liečby vysokými dávkami loperamidu.

Loperamid sa nemá podávať profylakticky, dokonca ani u pacientov, ktorí mali neskorú hnačku v predchádzajúcich cykloch.

U pacientov, ktorí mali závažnú hnačku, sa v nasledujúcich cykloch odporúča zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Hematológia

V klinických štúdiách frekvencia neutropénie 3 a 4. stupňa podľa NCI CTC bola významne vyššia u pacientov, ktorí dostávali predchádzajúce ožarovanie panvovej/brušnej oblasti, v porovnaní s tými, ktorí nedostali takéto ožarovanie. Pacienti s východiskovými hladinami celkového bilirubínu v sére 1,0 mg/dl alebo viac tiež mali významne vyššiu pravdepodobnosť výskytu neutropénie 3 a 4. stupňa, ako tí, ktorí mali hladiny bilirubínu nižšie ako 1,0 mg/dl.

Počas liečby Irinotecanom Viatris sa odporúča monitorovanie kompletného krvného obrazu každý týždeň. Pacienti majú byť poučení o riziku neutropénie a závažnosti horúčky. Febrilná neutropénia (teplota > 38 °C a počet neutrofilov $\leq 1\,000$ buniek/mm³) sa má neodkladne liečiť v nemocnici intravenóznym podávaním širokospektrálnych antibiotík.

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

U pacientov so závažnou hnačkou existuje zvýšené riziko infekcií a hematologickej toxicity. U pacientov so závažnou hnačkou sa má vyšetriť kompletný krvný obraz.

Porucha funkcie pečene

Pred začatím liečby a pred každým cyklom je potrebné urobiť funkčné testy pečene.

U pacientov s hladinou bilirubínu v rozmedzí od 1,5 do 3-násobku hornej hranice normy (ULN) sa má každý týždeň sledovať kompletný krvný obraz vzhľadom na zníženie klírensu irinotekánu (pozri časť 5.2), a teda zvýšené riziko hematotoxicity u tejto populácie. Pacienti s hladinou bilirubínu > 3-násobok ULN (pozri časť 4.3).

Nauzea a vracanie

Pred každou liečbou Irinotecanom Viatris sa odporúča profylaktická liečba antiemetikami. Nauzea a vracanie sa zaznamenali často. Pacientov s vracaním spojeným s neskorou hnačkou je z dôvodu liečby potrebné čo najskôr hospitalizovať.

Akútny cholinergný syndróm

Ak sa objaví akútny cholinergný syndróm (definovaný ako skorá hnačka a rôzne ďalšie prejavy a príznaky ako potenie, abdominálne kŕče, mióza a slinenie), má sa podať atropíniumsulphát (0,25 mg subkutánne), pokiaľ nie je klinicky kontraindikovaný (pozri časť 4.8).

Tieto symptómy môžu byť pozorované počas alebo krátko po infúzii irinotekánu, sú považované za súvisiace s inhibíciou cholinesterázy materskou zlúčeninou irinotekánu a ich výskyt sa očakáva častejšie pri vyšších dávkach irinotekánu.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s astmou. U pacientov, u ktorých sa pozoroval akútny a závažný cholinergný syndróm, sa odporúča profylaktické podanie atropíniumsulphátu s ďalšími dávkami Irinotecanu Viatris.

Respiračné poruchy

Intersticiálna choroba pľúc prejavujúca sa ako pľúcne infiltráty je počas liečby irinotekánom menej častá. Intersticiálna choroba pľúc môže byť smrteľná. Rizikové faktory pravdepodobne súvisiace s rozvojom intersticiálnej choroby pľúc zahŕňajú použitie pneumotoxických liekov, radiačnej liečby a faktorov stimulujúcich rast kolónií (CSF). U pacientov s rizikovými faktormi je potrebné pred liečbou irinotekánom a počas nej starostlivo sledovať respiračné príznaky.

Extravazácia

Aj keď irinotekán nie je pľuzgierotvorná látka, treba dať pozor, aby nedošlo k extravazácii a miesto infúzie sledovať pre príznaky zápalu. Ak extravazácia nastane, odporúča sa miesto infúzie opláchnuť a aplikovať ľad.

Starší ľudia

Vzhľadom na zvýšenú frekvenciu znížených biologických funkcií u starších pacientov, najmä funkcie pečene, sa má v tejto populácii dávka Irinotecanu Viatris stanoviť obozretne (pozri časť 4.2).

Chronické zápalové ochorenie čriev a/alebo črevná obštrukcia

Pacienti sa nesmú liečiť Irinotecanom Viatris, kým sa nevyrieši obštrukcia čriev (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Pozorovalo sa zvýšenie hladín sérového kreatinínu alebo močoviny v krvi. Zaznamenali sa prípady akútneho zlyhania obličiek. Tieto udalosti boli všeobecne pripisované komplikovaným infekciám alebo dehydratácii súvisiacej s nevoľnosťou, vracaním alebo hnačkou. Tiež sa zaznamenali ojedinelé prípady poruchy funkcie obličiek v dôsledku syndrómu rozpadu nádoru.

Liečba ožarovaním

Pacienti, ktorí boli predtým ožarovaní v panvovej/abdominálnej oblasti sú po podaní irinotekánu vystavení zvýšenému riziku myelosupresie. Lekári majú byť opatrní pri liečbe pacientov s predchádzajúcim rozsiahlym ožarovaním (napr. > 25 % ožiarenej kostnej drene a počas 6 týždňov pred začiatkom liečby s irinotekánom). V tejto populácii môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Po liečbe irinotekánom boli pozorované myokardové ischemické udalosti, prevažne u pacientov so základným srdcovým ochorením, inými rizikovými faktormi pre srdcové ochorenie alebo predchádzajúcou cytotoxickou chemoterapiou (pozri časť 4.8).

Preto sa majú pacienti so známymi rizikovými faktormi dôkladne sledovať a majú sa vykonať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

Poruchy ciev

U pacientov s viacerými rizikovými faktormi okrem príslušného tumoru bol irinotekán zriedkavo spájaný s tromboembolickými príhodami (pľúcna embólia, venózne trombózy a arteriálny tromboembolizmus).

Iné

Súbežné podávanie irinotekánu so silným inhibítorom (napr. ketokonazol) alebo induktorom (napr. rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, apalutamid) CYP 3A4 môže pozmeniť metabolizmus irinotekánu a je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.5).

U pacientov s epizódami dehydratácie v spojení s hnačkou a/alebo vracaním alebo so sepsou sa vyskytli zriedkavé prípady renálnej insuficiencie, hypotenzie alebo obehového zlyhávania.

Antikoncepcia u žien vo fertilnom veku/mužov

Z dôvodu možnej genotoxicity je nevyhnutné odporučiť pacientkam vo fertilnom veku používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po podaní poslednej dávky irinotekánu.

Z dôvodu možnej genotoxicity je nevyhnutné odporučiť pacientom, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiacov po podaní poslednej dávky irinotekánu (pozri časť 4.6).

Dojčenie

Z dôvodu možných nežiaducich účinkov u dojčených detí sa má dojčenie počas liečby Irinotecanom Viatris prerušiť (pozri časť 4.3 a 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Irinotecan Viatris obsahuje sorbitol (E 420) a sodík

Tento liek obsahuje sorbitol (pozri časť 2). Sorbitol je zdrojom fruktózy. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú použiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce sorbitol/fruktózu) podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

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

Pacienti so zníženou aktivitou UGT1A1

U pacientov, ktorí sú slabí metabolizéri UGT1A1, ako sú pacienti s Gilbertovým syndrómom (homozygoti UGT1A1 *28 alebo *6 variantov) je vyššie riziko vzniku neutropénie a hnačky po liečbe irinotekánom. Toto riziko sa zvyšuje spolu s veľkosťou dávky.

Hoci presné zníženie začiatkovej dávky nebolo stanovené, zníženie začiatkovej dávky irinotekánu sa má zvážiť u pacientov, ktorí sú slabí metabolizéri UGT1A1, hlavne u pacientov, ktorým sa podávajú dávky > 180 mg/m² alebo u oslabených pacientov. Je potrebné vziať do úvahy platné klinické usmernenia na odporúčania dávky v populácii pacientov. Nasledujúce dávky sa môžu zvyšovať na základe individuálnej znášanlivosti pacienta.

Na určenie pacientov s rizikom závažnej neutropénie a hnačky sa môže použiť UGT1A1 genotypizácia, hoci klinický prínos genotypizácie pred liečbou je neistý, pretože UGT1A1 polymorfizmus nemožno pripočítať každej toxicite vyskytujúcej sa pri liečbe irinotekánom (pozri časť 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

Ľubovník bodkovaný: zníženie plazmatických hladín aktívneho metabolitu irinotekánu, SN-38. V malej farmakokinetickej štúdií (n = 5), v ktorej sa irinotekán v dávke 350 mg/m² podával súbežne s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) v dávke 900 mg, sa pozoroval 42 %-ný pokles plazmatických koncentrácií aktívneho metabolitu irinotekánu SN-38. V dôsledku toho sa ľubovník bodkovaný nemá podávať s irinotekánom (pozri časť 4.3).

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

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

Súbežné podávanie irinotekánu spolu so silnými inhibítormi alebo induktormi P450 3A4 (CYP3A4) môže zmeniť metabolizmus irinotekánu a preto sa mu má vyhnúť:

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

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

Silné inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, inhibítory proteáz, klaritromycín, erytromycín, telitromycín): štúdia ukázala, že súbežné podávanie ketokonazolu viedlo k zníženiu AC APC o 87 % a zvýšeniu AUC SN-38 o 109 % v porovnaní s irinotekánom podávaným samostatne.

UGT1A1 inhibítory (napr. atazanavir, ketokonazol, regorafenib): riziko zvýšenej expozície na SN-38, aktívny metabolit irinotekánu. Lekári to majú vziať na vedomie, ak sa nedá vyhnúť použitiu tejto kombinácie.

Iné CYP3A4 inhibítory (napr. crizotinib, idelalizib): Riziko zvýšenej toxicity irinotekánu z dôvodu zníženého metabolizmu irinotekánu crizotinibom alebo idelalizibom.

Opatrnosť pri používaní

Antagonisty vitamínu K:

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

Súbežné použitie, ktoré sa má vziať na vedomie

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

Neuromuskulárne blokátory: nie je možné vylúčiť interakcie medzi irinotekánom a neuromuskulárnymi blokátormi. Keďže Irinotecan Viatris má anticholínesterázovú aktivitu, lieky s anticholínesterázovou aktivitou môžu predlžovať neuromuskulárnu blokádu vyvolanú suxametóniom a môžu antagonizovať neuromuskulárnu blokádu vyvolanú nedepolarizujúcimi liečivami.

Iné kombinácie

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

Bevacizumab: výsledky zo špecializovanej štúdie liekových interakcií preukázali, že bevacizumab nemá významný vplyv na farmakokinetiku irinotekánu a jeho aktívneho metabolitu SN38. To však nevyklučuje zvýšenie toxicity v dôsledku ich farmakologických vlastností.

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

Antineoplastické látky (vrátane flucytozínu ako prekurzora 5-fluóruuracilu)

Nežiaduce účinky irinotekánu, ako napríklad myelosupresia, sa môžu zhoršiť prostredníctvom iných antineoplastických látok s podobným profilom nežiaducich účinkov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Z dôvodu možnej genotoxicity je nevyhnutné odporučiť pacientkam vo fertilnom veku používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po podaní poslednej dávky irinotekánu (pozri časť 4.6).

Z dôvodu možnej genotoxicity je nevyhnutné odporučiť pacientom, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiacov po podaní poslednej dávky irinotekánu (pozri časť 4.6).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Irinotecanu Viatris u gravidných žien.

Preukázalo sa, že irinotekán je u zvierat embryotoxický a teratogénny. Preto sa na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku irinotekánu nemá Irinotecan Viatris používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné.

Ženy vo fertilnom veku nemajú začať liečbu irinotekánom, pokiaľ sa nevyklúči tehotenstvo. Je potrebné sa vyhnúť otehotneniu, ak sa ktorýkoľvek z partnerov lieči irinotekánom.

Dojčenie

U potkanov sa počas laktácie zistil v mlieku ¹⁴C-irinotekán. Nie je známe, či sa Irinotecan Viatris vylučuje do materského mlieka u ľudí. Preto sa z dôvodu možných nežiaducich reakcií u dojčených detí musí dojčenie počas liečby Irinotecanom Viatris prerušiť (pozri časť 4.3).

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o účinkoch irinotekánu na fertilitu. U zvierat boli zdokumentované nežiaduce účinky irinotekánu na fertilitu potomkov (pozri časť 5.3). Pred začiatkom liečby Irinotecanom Viatris je nevyhnutné pacientom odporučiť konzerváciu gamét.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Irinotecan Viatris má stredne silný účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba upozorniť na možné závraty alebo poruchy zraku, ktoré sa môžu objaviť v priebehu 24 hodín po podaní Irinotecanu Viatris a poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa tieto príznaky vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

KLINICKÉ ŠTÚDIE

Zo štúdií u pacientov s kolorektálnym karcinómom sa zhromaždili rozsiahle údaje o nežiaducich reakciách; frekvencie sú uvedené nižšie. Očakáva sa, že nežiaduce reakcie pre iné indikácie sú podobné ako u kolorektálneho karcinómu.

Najčastejšie ($\geq 1/10$), dávku limitujúce nežiaduce reakcie irinotekánu sú neskorá hnačka (objavujúca sa po viac ako 24 hodinách po podaní) a poruchy krvi vrátane neutropénie, anémie a trombocytopenie.

Neutropénia je toxickým účinkom limitujúcim dávku. Neutropénia bola reverzibilná a nekumulatívna; medián času na dosiahnutie maximálneho poklesu bol 8 dní bez ohľadu na to, či išlo o monoterapiu alebo kombinovanú liečbu.

Veľmi často bol pozorovaný prechodne závažný akútny cholinergný syndróm. Hlavné príznaky sú definované ako skorá hnačka a rôzne ďalšie príznaky, ako je bolesť brucha, potenie, mióza a zvýšené slinenie vyskytujúce sa počas alebo v priebehu prvých 24 hodín po infúzii irinotekánu. Tieto príznaky vymiznú po podaní atropínu (pozri časť 4.4).

MONOTERAPIA

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

Nežiaduce reakcie zaznamenané pri monoterii Irinotecanom Viatris (350 mg/m² podávaný každé 3 týždne)		
Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia	Preferovaný termín
Infekcie a nákazy	časté	infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	neutropénia anémia
	časté	trombocytopenia febrilná neutropénia
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla
Porucha nervového systému	veľmi časté	cholinergný syndróm

Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka vracanie nauzea abdominálna bolesť
	časté	zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	alopécia (reverzibilná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	zápal slizníc horúčka asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšené hladiny kreatinínu v krvi zvýšené hladiny transamináz (ALT a AST) zvýšený bilirubín zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi

Opis vybraných nežiadúcich reakcií (monoterapia)

Závažná hnačka sa pozorovala u 20 % pacientov, ktorí dodržiavali odporúčania na zvládnutie hnačky. Z hodnotiteľných cyklov sa závažná hnačka vyskytla v 14 %. Medián času nástupu prvej tekutej stolice bol 5. deň po infúzii Irinotecanu Viatrix.

Nauzea a vracanie boli závažného charakteru približne u 10 % pacientov liečených antiemetikami.

Zápcha sa pozorovala u menej ako 10 % pacientov.

Neutropénia sa pozorovala u 78,7 % pacientov a u 22,6 % pacientov a mala závažný charakter (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³). Z hodnotiteľných cyklov v 18 % klesol počet neutrofilov pod 1 000 buniek/mm³, vrátane 7,6 % s počtom neutrofilov < 500 buniek/mm³.

Úplná úprava sa zvyčajne dosiahla do 22. dňa.

Horúčka so závažnou neutropéniou sa zaznamenala u 6,2 % pacientov a v 1,7 % cyklov. Infekčné epizódy sa vyskytli približne u 10,3 % pacientov (2,5 % cyklov) a približne u 5,3 % pacientov (1,1 % cyklov) boli spojené so závažnou neutropéniou a v dvoch prípadoch viedli k úmrtiu.

Anémia sa zaznamenala približne u 58,7 % pacientov (8 % s hemoglobínom < 80 g/l a 0,9 % s hemoglobínom < 65 g/l).

Trombocytopenia (< 100 000 buniek/mm³) sa pozorovala u 7,4 % pacientov a v 1,8 % cyklov, pričom u 0,9 % pacientov a v 0,2 % cyklov bol počet krvných doštičiek ≤ 50 000 buniek/mm³.

Takmer u všetkých pacientov došlo k úprave do 22. dňa.

Akútny cholinergný syndróm

Závažný prechodný akútny cholinergný syndróm sa pozoroval u 9 % pacientov liečených monoterapiou.

Asténia bola závažná u menej ako 10 % pacientov liečených monoterapiou. Kauzálna súvislosť s Irinotekanom Viatrix sa jednoznačne nepreukázala. U 12 % pacientov liečených monoterapiou sa vyskytla pyrexia bez prítomnosti infekcie a bez sprievodnej závažnej neutropénie.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Pozorovali sa prechodné a mierne až stredne závažné zvýšenia sérových hladín buď transamináz (u 9,2 % pacientov), alkalického fosfatázy (u 8,1 % pacientov), alebo bilirubínu (u 1,8 % pacientov) bez prítomnosti progresívnej metastázy v pečeni.

Prechodné a mierne až stredne závažné zvýšenia sérových hladín kreatinínu sa pozorovali u 7,3 % pacientov.

KOMBINOVANÁ LIEČBA

Nežiaduce účinky uvedené v tejto časti sa vzťahujú na irinotekán.

Neexistuje dôkaz o vplyve cetuximabu na bezpečnostný profil irinotekánu alebo naopak. Pri kombinácii s cetuximabom boli ako ďalšie nežiaduce reakcie zaznamenané tie, ktoré sa očakávajú pri liečbe cetuximabom (ako akneiformná vyrážka 88 %). Informácie o nežiaducich reakciách irinotekánu v kombinácii s cetuximabom, pozri tiež príslušný súhrn charakteristických vlastností.

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených kapecitabínom v kombinácii s irinotekánom – okrem nežiaducich reakcií na kapecitabín v monoterapii alebo nežiaduce reakcie pozorované s vyššou frekvenciou v porovnaní kapecitabínom v monoterapii zahŕňajú: *veľmi časté – všetky stupne nežiaducich reakcií*: trombóza/embólia; *časté – všetky stupne nežiaducich reakcií*: hypersenzitívne reakcie, srdcová ischémia/infarkt; *časté – nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa*: febrilná neutropénia. Úplné informácie o nežiaducich reakciách kapecitabínu, pozri súhrn charakteristických vlastností kapecitabínu.

Nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa hlásené pacientov liečených kapecitabínom v kombinácii s irinotekánom a bevacizumabom – okrem nežiaducich reakcií na kapecitabín v monoterapii alebo nežiaduce reakcie pozorované s vyššou frekvenciou v porovnaní kapecitabínom v monoterapii zahŕňajú: *časté – nežiaduce reakcie 3. a 4. stupňa*: neutropénia, trombóza/embólia, hypertenzia a srdcová ischémia/infarkt. Úplné informácie o nežiaducich reakciách kapecitabínu a bevacizumabu, pozri príslušné súhrny charakteristických vlastností kapecitabínu a bevacizumabu.

Hlavným významným rizikom spojeným s pridaním bevacizumabu k bolusovej dávke irinotekánu/5-FU/FA bol 3. stupeň hypertenzie. Okrem toho v tomto režime došlo k miernemu nárastu s chemoterapiou súvisiacich nežiaducich účinkov - hnačky a leukopénie na stupeň 3/4 v porovnaní s pacientmi liečenými bolusovou dávkou irinotekánu/5-FU/FA samostatne. Ďalšie informácie o nežiaducich reakciách v kombinácii s bevacizumabom, pozri súhrn charakteristických vlastností bevacizumabu.

Irinotekán bol skúmaný v kombinácii s 5-FU a FA na liečbu metastatického kolorektálneho karcinómu.

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

Nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré sú považované za možno alebo pravdepodobne súvisiace s podávaním Irinotecanu Viatrix, sa zaznamenali u 145 pacientov liečených Irinotecanom Viatrix v kombinovanej liečbe s 5FU/FA s dávkovacou schémou každé 2 týždne pri odporúčanej dávke 180 mg/m².

Nežiaduce reakcie zaznamenané v kombinovanej liečbe Irinotecanom Viatrix (180 mg/m² s dávkovacou schémou každé 2 týždne)		
Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia	Preferovaný termín
Infekcie a nákazy	časté	infekcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	trombocytopénia neutropénia anémia
	časté	febrilná neutropénia
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi časté	znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	veľmi časté	cholinergný syndróm
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	hnačka vracanie nauzea
	časté	abdominálna bolesť zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	alopécia (reverzibilná)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	zápal sliznic asténia
	časté	horúčka

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	zvýšené hladiny transamináz (ALT a AST) zvýšený bilirubín zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi
----------------------------------	-------------	---

Opis vybraných nežiadúcich reakcií (kombinovaná liečba)

Závažná hnačka sa pozorovala u 13,1 % pacientov, ktorí dodržiavali odporúčania pre zvládnutie hnačky. Z hodnotiteľných cyklov sa závažná hnačka vyskytla v 3,9 %.

Pozorovala sa nižšia incidencia závažnej **nauzey a vracania** (nauzea u 2,1 % pacientov a vracanie u 2,8 % pacientov).

U 3,4 % pacientov sa pozorovala **zápcha** súvisiaca s irinotekánom a/alebo loperamidom.

Neutropénia sa pozorovala u 82,5 % pacientov a u 9,8 % pacientov mala závažný charakter (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³). Z hodnotiteľných cyklov v 67,3 % klesol počet neutrofilov pod 1 000 buniek/mm³, vrátane 2,7 % s počtom neutrofilov < 500 buniek/mm³. Úplná úprava sa zvyčajne dosiahla v priebehu 7 – 8 dní.

Horúčka so závažnou neutropéniou sa zaznamenala u 3,4 % pacientov a v 0,9 % cyklov.

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

Anémia sa zaznamenala u 97,2 % pacientov (2,1 % s hemoglobínom < 80 g/l).

Trombocytopénia (< 100 000 buniek/mm³) sa pozorovala u 32,6 % pacientov a v 21,8 % cyklov.

Nepozoroval sa žiadny prípad závažnej trombocytopénie (< 50 000 buniek/mm³).

Akútny cholinergný syndróm

Závažný prechodný akútny cholinergný syndróm sa pozoroval u 1,4% pacientov liečených kombinovanou liečbou.

Asténia bola závažná u 6,2 % pacientov liečených kombinovanou liečbou. Kauzálna súvislosť s Irinotekánom Viatrix sa jednoznačne nepreukázala. U 6,2 % pacientov s kombinovanou liečbou sa vyskytla pyrexia bez prítomnosti infekcie a bez sprievodnej závažnej neutropénie.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Pozorovali sa prechodné sérové hladiny (1. a 2. stupňa) buď ALT (u 15 % pacientov), AST (u 11 % pacientov), alkalickéj fosfatázy (u 11 % pacientov), alebo bilirubínu (u 10 % pacientov) bez prítomnosti progresívnej metastázy v pečeni. Prechodný 3. stupeň bol pozorovaný v prípade ALT u 0 %, AST u 0 %, alkalickéj fosfatázy u 0 % a bilirubínu u 1 % pacientov. 4. stupeň sa nepozoroval. Veľmi zriedkavo sa zaznamenali zvýšenia hladín amylázy a/alebo lipázy.

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

INÉ NEŽIADUCE UDALOSTI ZAZNAMENANÉ V KLINICKÝCH ŠTÚDIÁCH V REŽIME PODÁVANIA IRINOTEKÁNU RAZ TÝŽDENNE

V klinických štúdiách sa zaznamenali nasledovné ďalšie udalosti súvisiace s irinotekánom: bolesť, sepsa, rektálna porucha, gastrointestinálna monilióza, hypomagneziémia, vyrážka, kožné prejavy, poruchy chôdze, zmätenosť, bolesti hlavy, synkopa, sčervenanie, bradykardia, infekcia močových ciest, bolesť prsníkov, zvýšenie GGT, extravazácia a syndróm rozpadu nádoru, kardiovaskulárne poruchy (angina pectoris, zástava srdca, infarkt myokardu, ischémiu myokardu, periférne vaskulárne ochorenia, poruchy ciev) a tromboembolické príhody (arteriálna trombóza, cerebrálny infarkt, cievna mozgová príhoda, hlboká tromboflebitída, embólia dolných končatín, pľúcna embólia, tromboflebitída, trombóza a náhla smrť) (pozri časť 4.4.)

SLEDOVANIE PO UVEDENÍ NA TRH

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

Trieda orgánových systémov MedDRA	Preferovaný termín
Infekcie a nákazy	<ul style="list-style-type: none"> • pseudomembranózna kolitída, jedna z nich sa dokázala bakteriologicky (<i>clostridium difficile</i>) • sepsa • plesňové infekcie^a • vírusové infekcie^b
Poruchy krvi a lymfatického systému	<ul style="list-style-type: none"> • periférna trombocytopenia s tvorbou protilátok
Poruchy imunitného systému	<ul style="list-style-type: none"> • hypersenzitívne reakcie • anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	<ul style="list-style-type: none"> • dehydratácia (spôsobená hnačkou a vracaním) • hypovolémia
Poruchy nervového systému	<ul style="list-style-type: none"> • poruchy reči spravidla prechodného charakteru, v niektorých prípadoch bola udalosť pripisovaná cholinergnému syndrómu pozorovanému počas alebo krátko po infúzii irinotekánu • parestézia • samovoľné svalové kontrakcie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<ul style="list-style-type: none"> • hypertenzia (počas a po podaní infúzie) • srdcovo obehové zlyhanie*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<ul style="list-style-type: none"> • počas liečby irinotekánom bola menej často hlásená intersticiálna choroba pľúc, prejavujúca sa ako pľúcne infiltráty; zaznamenali sa skoré účinky ako dyspnoe (pozri časť 4.4)
	<ul style="list-style-type: none"> • dyspnoe (pozri časť 4.4) • čkanie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<ul style="list-style-type: none"> • intestinálna obštrukcia • ileus: zaznamenali sa prípady ilea bez predchádzajúcej kolitídy • megakolón • gastrointestinálne krvácanie • kolitída; v niektorých prípadoch bola kolitída skomplikovaná vredmi, krvácaním, ileom alebo infekciou • tyfilitída • ischemická kolitída • ulceratívna kolitída • gastrointestinálne krvácanie • symptomatické alebo asymptomatické zvýšenie hladín pankreatických enzýmov • perforácia čreva
Poruchy pečene a žlčových ciest	<ul style="list-style-type: none"> • steatóza pečene • steatohepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<ul style="list-style-type: none"> • kožné reakcie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<ul style="list-style-type: none"> • reakcie v mieste podania infúzie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<ul style="list-style-type: none"> • zvýšená amyláza v krvi • zvýšená lipáza • hypokaliémia • hyponatriémia väčšinou spojená s hnačkou a vracaním • veľmi zriedkavo sa zaznamenali zvýšené hladiny sérových transamináz (tj AST a ALT) bez prítomnosti

	progresívnej metastázy v pečeni.
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<ul style="list-style-type: none"> • svalové kontrakcie alebo kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest	<ul style="list-style-type: none"> • porucha funkcie obličiek a akútne zlyhanie obličiek, zvyčajne u pacientov s infekciou a/alebo so zníženým objemom telesných tekutín pri ťažkej gastrointestinálnej toxicite* • renálna insuficiencia*
Poruchy ciev	<ul style="list-style-type: none"> • hypotenzia*

* Zriedkavo sa vyskytujúce prípady renálnej insuficiencie, hypotenzie alebo srdcovo-obehového zlyhania sa pozorovali u pacientov, ktorí prekonal epizódy dehydratácie spojené s hnačkou a/alebo vracaním alebo sepsu.

^a Napr. pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii*, bronchopulmonálna aspergillóza, systémová kandidóza.

^b Napr. Herpes zoster, influenza, reaktivácia hepatitídy B, cytomegalovírusová kolitída.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa hlásenia o predávkovaní dávkami približne do dvojnásobku odporúčanej terapeutickú dávky, čo môže byť smrteľné. Najvýznamnejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli závažná neutropénia a závažná hnačka. Neexistuje žiadne známe antidotum pre irinotekán. Je potrebné začať maximálnu podpornú starostlivosť, aby sa zabránilo dehydratácii v dôsledku hnačky a liečiť akékoľvek infekčné komplikácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Experimentálne údaje

Irinotekán je semisyntetický derivát kamptotecínu. Je to antineoplastická látka, ktorá pôsobí ako špecifický inhibítor DNA-topoizomerázy I. Vo väčšine tkanív sa metabolizuje karboxylesterázou na SN-38, o ktorom sa zistilo, že je v porovnaní s irinotekánom účinnejší v purifikovanej topoizomeráze I a cytotoxický voči niekoľkým myšacím a ľudským kultúram z nádorových buniek. Inhibícia DNA-topoizomerázy I irinotekánom alebo SN-38 vyvoláva poškodenia na jednotlivých reťazcoch DNA, ktoré blokujú replikačnú vidlicu DNA a sú zodpovedné za cytotoxicitu. Zistilo sa, že táto cytotoxická aktivita závisí od času a je špecifická pre fázu S.

In vitro sa zistilo, že irinotekán a SN-38 nie sú signifikantne rozpoznávané P-glykoproteínom multiliekovej rezistencie (MDR) a vykazujú cytotoxické účinky proti bunkovým líniam rezistentným na doxorubicín a vinblastín.

Okrem toho má irinotekán široký protinádorový účinok *in vivo* proti myšacím modelom nádorov (adenokarcinóm pankreatického vývodu P03, adenokarcinóm prsníka MA16/C, adenokarcinómy hrubého čreva C38 a C51) a proti ľudským xenoimplantátom (adenokarcinóm hrubého čreva Co-4, adenokarcinóm prsníka Mx-1, adenokarcinóm žalúdka ST-15 a SC-16). Irinotekán je takisto účinný

voči nádorom exprimujúcim P- glykoproteín MDR (leukémie P388 rezistentné na vinkristín a doxorubicín).

Okrem protinádorového účinku irinotekánu je jeho najvýznamnejším farmakologickým účinkom inhibícia acetylcholinesterázy.

Klinické údaje

V kombinácii na liečbu 1. línie metastatického kolorektálneho karcinómu

V kombinácii s kyselinou folínovou a 5-fluóruracilom

Klinická štúdia fázy III sa uskutočnila u 385 dovtedy neliečených pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom s dávkovaním buď každé 2 týždne (pozri časť 4.2), alebo raz týždenne. Pri dávkovaní každé 2 týždne sa na 1. deň podal irinotekán v dávke 180 mg/m² jedenkrát každé 2 týždne a po ňom infúzia kyseliny folínovej (200 mg/m² – 2-hodinová intravenózna infúzia) a 5-fluóruracilu (400 mg/m² – intravenózny bolus, po ktorom nasledovala 22-hodinová infúzia v dávke 600 mg/m²). Na 2. deň sa kyselina folínová a 5-fluóruracil podali v rovnakej dávke a podľa rovnakej schémy.

Pri dávkovaní raz týždenne sa počas 6 týždňov podával irinotekán v dávke 80 mg/m², po ňom kyselina folínová (500 mg/m² – 2-hodinová intravenózna infúzia) a po nej 5-fluóruracil (2 300 mg/m² – 24-hodinová intravenózna infúzia).

V štúdiu s kombinovanou liečbou s dvoma režimami uvedenými vyššie bola účinnosť irinotekánu hodnotená u 198 liečených pacientov:

	Oba režimy spolu (n = 198)		Dávkovanie raz týždenne (n = 50)		Dávkovanie každé 2 týždne (n = 148)	
	irinotekán + 5FU/FA	5FU/FA	irinotekán + 5FU/FA	5FU/FA	irinotekán + 5FU/FA	5FU/FA
Miera odpovede (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
hodnota p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Medián času do progresie (mesiace)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
hodnota p	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Medián trvania odpovede (mesiace)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
hodnota p	NS		p = 0,043		NS	
Medián trvania odpovede a stabilizácie (mesiace)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
hodnota p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Medián času do zlyhania liečby (mesiace)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
hodnota p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Medián prežívania (mesiace)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
hodnota p	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU = 5-fluóruracil

FA = kyselina folínová

NS = nesignifikantné

* = PPP-analýza (PPP, per-protocol population)

Pri dávkovaní raz týždenne bola incidencia závažnej hnačky 44,4 % u pacientov liečených irinotekánom v kombinácii s 5FU/FA a 25,6 % u pacientov liečených samotným 5FU/FA. Výskyt závažnej neutropénie (počet neutrofilov < 500 buniek/mm³) bol 5,8 % u pacientov liečených irinotekánom v kombinácii s 5FU/FA a 2,4 % u pacientov liečených samotným 5FU/FA.

Okrem toho medián času do definitívneho zhoršenia výkonnostného stavu bol významne dlhší v skupine liečenej irinotekánom v kombinácii ako v skupine liečenej samotným 5FU/FA (p = 0,046). Kvalita života bola v tejto štúdií fázy III hodnotená na základe dotazníka EORTC QLQ-C30.

V skupine liečenej irinotekánom sa definitívne zhoršenie výkonnostného stavu vyskytovalo konštantne neskôr. Vývoj celkového zdravotného stavu/kvality života (global health status/quality of life) bol o niečo lepší v skupine liečenej irinotekánom v kombinácii, aj keď nie významne, čo poukazuje na to, že účinnosť irinotekánu v kombinácii možno dosiahnuť bez ovplyvnenia kvality života.

V kombinácii s bevacizumabom

Randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívnym komparátorom kontrolovaná klinická štúdia fázy III hodnotila bevacizumab v kombinácii s irinotekánom/5FU/FA ako liečbu 1. línie metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka (štúdia AVF2107g). Pridanie bevacizumabu ku kombinácii irinotekán/5FU/FA viedlo k štatisticky významnému predĺženiu celkového prežívania. Klinický prínos hodnotený celkovým prežívaním bol pozorovaný vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov vrátane tých, ktoré boli definované podľa veku, pohlavia, výkonnostného stavu, lokalizácie primárneho nádoru, počtu postihnutých orgánov a trvania metastatického ochorenia. Pozri tiež súhrn charakteristických vlastností bevacizumabu. Výsledky účinnosti zo štúdie AVF2107g sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

	AVF2107g	
	1. skupina irinotekán/5FU/FA + placebo	2. skupina irinotekán/5FU/FA + bevacizumab ^a
Počet pacientov	411	402
Celkové prežívanie		
medián času (mesiace)	15,6	20,3
95 % IS	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
hazard ratio ^b		0,660
hodnota p		0,00004
Prežívanie bez progresie		
medián času (mesiace)	6,2	10,6
hazard ratio		0,54
hodnota p		< 0,0001
Celková miera odpovede		
miera (%)	34,8	44,8
95 % IS	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
hodnota p		0,0036
Trvanie odpovede		
medián času (mesiace)	7,1	10,4
25. – 75. percentil (mesiace)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg každé 2 týždne

^b oproti kontrolnej skupine

V kombinácii s cetuximabom

EMR 62 202-013: V tejto randomizovanej štúdií u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u ktorých zatiaľ nebolo liečené metastatické ochorenie, sa porovnávala kombinácia cetuximab + irinotekán + infúzia 5-fluóruuracilu/kyseliny folínovej (5-FU/FA) (599 pacientov)

s rovnakou chemoterapiou podávanou samostatne (599 pacientov). Podiel pacientov s nádormi s génom KRAS divokého typu v populácii pacientov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť stav génu KRAS, bol 64 %.

Údaje o účinnosti získané v tejto štúdii sú zhrnuté v tabuľke nižšie:

	Celková populácia		Populácia s génom KRAS divokého typu	
Premenná/ štatistika	cetuximab + FOLFIRI (n = 599)	FOLFIRI (n = 599)	cetuximab + FOLFIRI (n = 172)	FOLFIRI (n = 176)
ORR				
% (95 % IS)	46,9 (42,9 – 51,0)	38,7 (34,8 – 42,8)	59,3 (51,6 – 66,7)	43,2 (35,8 – 50,9)
hodnota p	0,0038		0,0025	
PFS				
hazard ratio (95 % IS)	0,85 (0,726 – 0,998)		0,68 (0,501 – 0,934)	
hodnota p	0,0479		0,0167	

IS = interval spoľahlivosti

FOLFIRI = irinotekán + infúzia 5-FU/FA

ORR (objective response rate) = miera objektívnej odpovede (pacienti s úplnou alebo čiastočnou odpoveďou)

PFS (progression-free survival time) = čas prežívania bez progresie

V kombinácii s kapecitabínom

Údaje z randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie fázy III (CAIRO) podporujú použitie kapecitabínu v začiatkovej dávke 1 000 mg/m² podávanej počas 2 týždňov každé 3 týždne v kombinácii s irinotekánom v 1. línii liečby pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. 820 pacientov bolo randomizovaných do skupiny buď so sekvenčnou liečbou (n = 410), alebo kombinovanou liečbou (n = 410). Sekvenčná liečba pozostávala z kapecitabínu (1 250 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní) – 1. lúnia liečby, irinotekánu (350 mg/m² na 1. deň) – 2. lúnia liečby a kombinácie kapecitabínu (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m² na 1. deň) – 3. lúnia liečby. Kombinovaná liečba pozostávala z kapecitabínu (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní) v kombinácii s irinotekánom (250 mg/m² na 1. deň) (XELIRI) – 1. lúnia liečby a kapecitabínu (1 000 mg/m² dvakrát denne počas 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m² na 1. deň) – 2. lúnia liečby. Všetky liečebné cykly boli podávané v 3-týždňových intervaloch. V 1. línii liečby bol medián prežívania bez progresie v ITT-populácii (intent-to-treat population, populácia všetkých randomizovaných pacientov) 5,8 mesiacov (95 % IS: 5,1 – 6,2 mesiacov) pre kapecitabín v monoterapii a 7,8 mesiacov (95 % IS: 7,0 – 8,3 mesiacov) pre XELIRI (p = 0,0002).

Údaje z predbežnej analýzy multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej klinickej štúdie fázy II (AIO KRK 0604) podporujú použitie kapecitabínu v začiatkovej dávke 800 mg/m² podávanej počas 2 týždňov každé 3 týždne v kombinácii s irinotekánom a bevacizumabom v 1. línii liečby pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. 115 pacientov bolo randomizovaných na liečbu kapecitabínom v kombinácii s irinotekánom (XELIRI) a bevacizumabom: kapecitabín (800 mg/m² dvakrát denne počas dvoch týždňov, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby), irinotekán (200 mg/m² – 30-minútová infúzia na 1. deň každé 3 týždne) a bevacizumab (7,5 mg/kg – 30 až 90-minútová infúzia na 1. deň každé 3 týždne); celkovo 118 pacientov bolo randomizovaných na liečbu kapecitabínom v kombinácii s oxaliplatinou a bevacizumabom: kapecitabín (1 000 mg/m² dvakrát denne počas dvoch týždňov, po ktorých nasleduje 7 dní bez liečby), oxaliplatina (130 mg/m² – 2-hodinová infúzia na 1. deň každé 3 týždne) a bevacizumab (7,5 mg/kg – 30 až 90-minútová infúzia na 1. deň každé 3 týždne). Prežívanie bez progresie po 6 mesiacoch bolo v ITT- populácii 80 % (XELIRI + bevacizumab) oproti 74 % (XELOX + bevacizumab). Celková miera odpovede (úplná + čiastočná odpoveď) bola 45 % (XELOX + bevacizumab) oproti 47 % (XELIRI + bevacizumab).

V monoterapii na liečbu 2. línie metastatického kolorektálneho karcinómu:

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

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

NA = neaplikovateľné

* = štatisticky významný rozdiel

V klinických štúdiách fázy II uskutočnených u 455 pacientov s dávkovacou schémou každé 3 týždne bolo prežívanie bez progresie po 6 mesiacoch 30 % a medián prežívania 9 mesiacov. Medián času do progresie bol 18 týždňov.

Okrem toho sa uskutočnili nekomparatívne štúdie fázy II u 304 pacientov liečených režimom dávkovania raz týždenne – dávka 125 mg/m² 90-minútovou intravenóznou infúziou počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasledovala dvojtýždňová prestávka. V týchto štúdiách bol medián času do progresie 17 týždňov a medián prežívania 10 mesiacov. Podobný bezpečnostný profil sa pozoroval pri dávkovaní raz týždenne u 193 pacientov so začiatkovou dávkou 125 mg/m² v porovnaní s dávkovacou schémou každé 3 týždne. Priemerný čas do nástupu prvej tekutej stolice bol 11. deň.

V kombinácii s cetuximabom po zlyhaní cytotoxickej liečby obsahujúcej irinotekán

Účinnosť kombinácie cetuximabu s irinotekánom sa sledovala v dvoch klinických štúdiách. Kombinovaná liečba sa podávala celkovo 356 pacientom s metastatickým kolorektálnym karcinómom exprimujúcim EGFR, u ktorých nedávna cytotoxická liečba obsahujúca irinotekán zlyhala a ich výkonnostný stav podľa Karnofského bol minimálne 60 – väčšina z nich však mala výkonnostný stav podľa Karnofského \geq 80.

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

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

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

Štúdia	n	ORR		DCR		PFS (mesiace)		OS (mesiace)	
		n (%)	95 % IS	n (%)	95 % IS	medián n	95 % IS	medián n	95 % IS
cetuximab + irinotekán									

EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5 – 29,1	121 (55,5)	48,6 – 62,2	4,1	2,8 – 4,3	8,6	7,6 – 9,6
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

IS = interval spoľahlivosti

DCR (disease control rate) = miera kontroly ochorenia (pacienti s úplnou odpoveďou, čiastočnou odpoveďou alebo stabilizovaným ochorením minimálne počas 6 týždňov)

ORR (objective response rate) = miera objektívnej odpovede (pacienti s úplnou alebo čiastočnou odpoveďou)

OS (overall survival time) = čas celkového prežívania

PFS (progression-free survival) = prežívanie bez progresie.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Distribúcia

V štúdií fázy I so 60 pacientmi s dávkovaním 100 až 750 mg/m² každé 3 týždne 30-minútovou intravenóznou infúziou, distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ss}): 157 l/m². Väzba irinotekánu na plazmatické bielkoviny *in vitro* bola približne 65 % a SN-38 95 %.

Biotransformácia

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

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

- Hydrolýza karboxylesterázou na účinný metabolit SN-38. SN-38 sa eliminuje prevažne glukuronidáciou a ďalej žlčovou a renálnou exkréciou (menej ako 0,5 % dávky irinotekánu). SN-38-glukuronid sa následne pravdepodobne hydrolyzuje v črevách.
- Enzymatická oxidácia cytochrómom P450 3A, ktorá vedie k otvoreniu vonkajšieho piperidínového kruhu a tvorbe APC (derivát kyseliny aminopentánovej) a NPC (primárny aminoderivát) (pozri čas 4.5).

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

Eliminácia

V štúdií fázy I so 60 pacientmi s dávkovaním 100 až 750 mg/m² každé 3 týždne 30-minútovou intravenóznou infúziou sa ukázalo, že irinotekán má dvojfázový alebo trojfázový eliminačný profil. Priemerný plazmatický klírens bol 15 l/h/m². Priemerný plazmatický polčas prvej fázy trojfázového modelu bol 12 minút, druhej fázy 2,5 hodiny a polčas terminálnej fázy bol 14,2 hodín. Preukázalo sa, že SN-38 má dvojfázový eliminačný profil s priemerným polčasom terminálnej eliminácie 13,8 hodín. U pacientov s bilirubinémiou v rozmedzí 1,5 až 3-násobku hornej hranice referenčného rozpätia je klírens irinotekánu znížený asi o 40 %. U týchto pacientov dávka irinotekánu 200 mg/m² spôsobuje

plazmatickú expozíciu lieku, ktorá je porovnateľná s expozíciou pozorovanou pri dávke 350 mg/m² u pacientov s karcinómom a s normálnymi pečenevými parametrami.

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

Pacienti so zníženou aktivitou UGT1A1

Uridíndifosfát-glukuronyltransferáza 1A1 (UGT1A1) je zapojená do metabolickej deaktivácie SN-38, aktívneho metabolitu irinotekánu na neaktívny SN-38-glukuronid (SN-38G). Gén kódujúci UGT1A1 je vysoko polymorfny, čo má za následok rozličné metabolické kapacity medzi jednotlivými jedincami. Najšpecifickejšie variácie génu pre UGT1A1 sú UGT1A1*28 a UGT1A1*6. Tieto varianty a iné vrodené nedostatky expresie UGT1A1 (ako Gilbertov syndróm a Criglerov-Najjarov) sú spojené so zníženou aktivitou tohto enzýmu.

U pacientov, ktorí sú slabí metabolizéri UGT1A1 (homozygoti UGT1A1 *28 alebo *6 variantov) je vyššie riziko vzniku závažnej neutropénie a hnačky po podaní irinotekánu, ako následok akumulácie SN-38. Údaje z metaanalýzy naznačujú, že riziko je vyššie u pacientov, ktorí dostávajú dávky > 180 mg/m² (pozri časť 4.4).

Na určenie pacientov so zvýšeným rizikom výskytu závažnej neutropénie a hnačky sa môže použiť UGT1A1 genotypizácia. Homozygoti UGT1A1*28 sa vyskytujú s frekvenciou 8 – 20 % v európskej, africkej, stredovýchodnej a latinskoamerickej populácii. Variant UGT1A1 *6 v týchto populáciách sa takmer nevyskytuje. Vo východoázijskej populácii je frekvencia *28/*28 približne 1 – 4 %, 3 – 8 % pre *6/*28 a 2 – 6 % pre *6/*6. V stredoázijskej a juhoázijskej populácii je frekvencia *28/*28 približne 17%, 4 % pre *6/*28 a 0,2 % pre *6/*6.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Preukázalo sa, že irinotekán a SN-38 sú *in vitro* mutagénne v teste chromozomálnych aberácií na bunkách CHO, rovnako ako v *in vivo* mikronukleovom teste na myšiach.

V Amesovom teste sa však mutagénny potenciál nedokázal.

U potkanov liečených raz týždenne počas 13 týždňov maximálnou dávkou 150 mg/m² (čo je menej ako polovica odporúčanej dávky u ľudí) sa v období 91 týždňov po ukončení liečby nepozorovali žiadne nádory súvisiace s liečbou.

Štúdie toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní irinotekánu sa uskutočnili na myšiach, potkanoch a psoch. Pozorovali sa hlavné toxické účinky na hematopoetický a lymfatický systém.

U psov bola hlásená neskorá hnačka spojená s atrofiou a fokálnou nekrotickou črevnej sliznice. U psov bola tiež pozorovaná alopecia.

Závažnosť týchto účinkov súvisela s dávkou a účinky boli reverzibilné.

Reprodukcia

Irinotekán bol teratogénny u potkanov a králikov v dávkach nižších ako je terapeutická dávka u ľudí. Pokles fertility sa preukázal u mláďat s vonkajšími abnormalitami, ktoré sa narodili liečeným potkanom. Tento jav sa nepozoroval u morfológicky normálnych mláďat. U gravidných potkanov

poklesla hmotnosť placenty a u potomstva sa znížila životaschopnosť plodu a pribudli behaviorálne odchýlky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sorbitol (E 420), kyselina mliečna, hydroxid sodný (na úpravu pH), voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Infúzny roztok:

Po zriedení s 0,9 % (9 mg/ml) roztokom chloridu sodného alebo 5 % (50 mg/ml) roztokom glukózy sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita pri používaní počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a pri teplote 25 °C, chránený pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek použiť okamžite, ak spôsob otvorenia/riedenia vylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 ml injekčná liekovka (žltohnedé sklo typu I) irinotekánu (40 mg/2 ml) s chlórbutylovým gumovým uzáverom a krytom (typu flip-off). Balenie po 1, 5, 10 a 20 injekčných liekoviek.

5 ml injekčná liekovka (žltohnedé sklo typu I) irinotekánu (100 mg/5 ml) s chlórbutylovým gumovým uzáverom a krytom (typu flip-off). Balenie po 1, 5, 10 a 20 injekčných liekoviek.

15 ml injekčná liekovka (žltohnedé sklo typu I) irinotekánu (300 mg/15 ml) s chlórbutylovým gumovým uzáverom a krytom (typu flip-off). Balenie po 1, 5, 10 a 20 injekčných liekoviek.

25 ml injekčná liekovka (žltohnedé sklo typu I) irinotekánu (500 mg/25 ml) s chlórbutylovým gumovým uzáverom a krytom (typu flip-off). Balenie po 1, 5, 10 a 20 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tak ako pri iných cytostatikách, príprava a zaobchádzanie s Irinotecanom Viatrix si vyžadujú opatrnosť. Je potrebné používať okuliare, masku a rukavice.

Ak by sa roztok alebo infúzny roztok Irinotecanu Viatrix dostal do kontaktu s kožou, je potrebné ju ihneď a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak by sa roztok alebo infúzny roztok Irinotecanu Viatrix dostal do kontaktu so sliznicou, je potrebné ju ihneď umyť vodou.

Príprava na podanie intravenózneho infúzie

Tak ako všetky ostatné injekčné lieky, aj INFÚZNY ROZTOK IRINOTECANU VIATRIS SA MUSÍ PRIPRAVIŤ ASEPTICKY.

Ak v injekčných liekvočkách spozorujete akúkoľvek zrazeninu, alebo ak sa zrazenina objaví po riedení, liek sa má zlikvidovať podľa štandardných postupov pre cytotoxické látky.

Za aseptických podmienok natiahnite vhodnou injekčnou striekačkou požadované množstvo roztoku Irinotecanu Viatris z injekčnej liekovky (liekoviek). Potom vstreknite roztok Irinotecanu Viatris do infúzneho vaku alebo infúznej fľaše, ktorá obsahuje 100 až 250 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) alebo 5 % roztoku glukózy (50 mg/ml). Infúziu potom premiešajte krúživými pohybmi ruky, aby sa dosiahla koncentrácia 4,62 mg/ml až 0,81 mg/ml.

Podávajte intravenóznou infúziou.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0634/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. novembra 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. apríla 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023