

PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM

Chlorowodorek irynotekanu 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

Nazwa substancji czynnej (niezależnie od nazwy międzynarodowej INN lub nazwy potocznej):	Irynotekan
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC):	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe (L01XX19)
Nazwa podmiotu odpowiedzialnego lub wnioskodawcy:	Qilu Pharma Spain S.L.U
Liczba produktów leczniczych, których dotyczy niniejszy RMP:	01
Produkt, którego dotyczy niniejszy plan zarządzania ryzykiem (nazwa handlowa):	Chlorowodorek irynotekanu 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

21 lipca 2016 r.

Data końcowa okresu, którego dotyczą dane zawarte w niniejszym planie zarządzania ryzykiem

03

Numer wersji

2 sierpnia 2016 r.

Data ostatecznego zatwierdzenia niniejszej wersji planu zarządzania ryzykiem

CZ VI: PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM DLA KA DEGO PRODUKTU ODDZIELNIE

VI.1 Elementy do umieszczenia w tabelarycznych podsumowaniach w europejskim publicznym sprawozdaniu oceniającym (EPAR)

VI.1.1 Tabelaryczne podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa	
Istotnie zidentyfikowane zagrożenia	<ul style="list-style-type: none">• Zapalenie okrężnicy (wrzodziejce zapalenie okrężnicy, niedokrwienne zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy)• Niedrożność jelit• Perforacja jelita• Stosowanie u pacjentów z podwyższonym stężeniem bilirubiny (>1,5 x GGN)• Jednoczesne stosowanie leków wykazujących działanie hamujące lub indukujące metabolizm za pośrednictwem cytochromu P-450 3A4, w tym zioła dziurawca• Stosowanie u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1 (bardzo częstymi homozygotami pod względem allelu UGT1A1*28)• Niewydolność nerek, niedociętnienie lub niewydolność sercowo-kręcienną w następstwie odwodnienia związanego z biegunką i/lub wymiotami• Nadwrażliwość, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne• Ostra biegunka związana z ostrym zespołem cholinergicznym• Półna, potencjalnie zagrażająca życiu biegunka• Toksyczność hematologiczna, w tym niedokrwistość• Ostra, związana z ostrym zespołem cholinergicznym• Ciężka opóźniona biegunka, która może zagrażać życiu• Toksyczność hematologiczna

Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa	
	<ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawności według WHO >2 • Nudności i wymioty • Ostry zespół cholinergiczny
Istotne potencjalne zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> • Incydenty niedokrwienne miażdżycy • Choroba płuc • Interakcje z silnymi induktorami lub inhibitorami UGT1A1 • Przedawkowanie • Stosowanie u kobiet w ciąży • Stosowanie u matek karmiących piersią • Incydenty zakrzepowe
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek • Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby • Stosowanie u dzieci

VI.1.2 Zestawienie tabelaryczne obecnie realizowanych oraz planowanych dodatkowych badań/działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem przewidzianych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania omawianego produktu leczniczego

Nie dotyczy

VI.1.3 Podsumowanie planu badań dotyczących skuteczności po dopuszczeniu omawianego produktu leczniczego do obrotu

Nie dotyczy

VI.1.4 Tabelaryczne podsumowanie środków minimalizacji ryzyka

Niepokojące kwestie dotyczące bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka
Zapalenie okrężnicy (wrzodziejące zapalenie okrężnicy, niedokrwienne zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy)	<p><u>Środki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Zestawienie tabelaryczne w punkcie 4.8</p> <p><i>Działania nieopisane</i></p> <p><i>Zaburzenia ośrodkowego i jelit:</i></p>	Brak zaleceń.

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji ryzyka
	<p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie cz cieji ni u 1 na 100 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> Rzekomobłoniaste zapalenie okr nicy <p>Rzadko (mog wyst pi nie cz cieji ni u 1 na 1000 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie okr nicy, w tym zapalenie jelita lepego oraz niedokrwienne i wrzodziej ce zapalenie okr nicy <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.Mo liwe działania niepo dane</i></p> <p>Jak ka dy lek, Irinotecanmo e powodowa działania niepo dane, chocia nie u ka dego one wyst pi . Lekarz omówi z pacjentem mo liwedziałania niepo dane iwytlumaczy ryzyko i korzy ci wynikaj cez leczenia.</p> <p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie cz cieji ni u 1 na 100 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie jelita powoduj ce ból brzucha i/lub biegunk (schorzenie okre lane jako rzekomobłoniaste zapalenie okr nicy) <p>Rzadko (nie cz cieji ni u 1 na 1000 pacjentów):</p> <p>Zapalenie jelita grubego powoduj ce ból brzucha (zapalenie okr nicy, w tym jelita lepego,</p>	

<p>Niepokoja kwestia dotycząca bezpieczeństwa</p>	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</p>	<p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</p>
	<p>niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy) Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Niedrożdżycy jelit</p>	<p><u>Środki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.3 <i>Przeciwwskazania</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Przewlekłe zapalenie jelit i/lub niedrożdżycy jelit <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p><u>Pacjenci z przewlekłym zapaleniem jelit i/lub niedrożdżycy jelit</u> Pacjentów nie wolno leczyć irynotekanem, dopóki nie ustąpi niedrożdżycy jelit.</p> <p>Wymienione w punkcie 4.8 <i>Działania niepożądane</i></p> <p>Niezbyt częste (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> Niedrożdżycy jelit <p><u>Środki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 2. <i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p>	<p>Brak zaleceń.</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji ryzyka
	<p>Kiedy nie stosowa leku Irynotekan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • je li pacjent ma jakiegokolwiek inne choroby jelit lub mial niedro no jelit w wywiadzie <p>Wymienione w punkcie 4. Mo liwe dzialania niepo dane</p> <p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie cz ciejsz ni u 1 na 100 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cz ciowe lub calkowite zablokowanie jelita (zaczopowanie, niedro no jelita) <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wy lcznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Perforacja jelita</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.8 Dzialania niepo dane</p> <p>Zaburzenia ot dka i jelit:</p> <p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie cz ciejsz ni u 1 na 100 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krwotok z przewodu pokarmowego <p>Rzadko (mog wyst pi nie cz ciejsz ni u 1 na 1000 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perforacja jelita <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p>	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Wymienione w punkcie 4. Mo liwe dzialania niepo dane</p> <p>Jak ka dy lek, Irinotecan mo e powodowa dzialania niepo dane, chocia nie u ka dego one wyst pi . Lekarz omowi z pacjentem mo liwe dzialania niepo dane i wytumaczy ryzyko i korzy ci wynikaj ce z leczenia.</p> <p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie cz cieji ni u 1 na 100 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krwawienie z o l dka lub jelit <p>Rzadko (mog wyst pi nie cz cieji ni u 1 na 1000 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perforacja jelita, utrata lanknienia (jadlowstr t), bole brzucha, stan zapalny blony luzowej <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wy l cznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Stosowanie u pacjentów z podwyszonym st eniem bilirubiny (>1,5 x GGN)</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania</p> <p><u>Szczególne populacje</u> <u>Pacjenci z upo ledzeniem czynno ci w troby</u></p> <p><u>W monoterapii:</u> U pacjentów o stanie sprawno ci ≤ 2 wedlug klasyfikacji WHO dawki</p>	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>pocz tkow irynotekanu nale y ustali w zale no ci od st enia bilirubiny we krwi (do 3-krotnej warto ci górnej granicy normy – GGN). U pacjentów z hiperbilirubinemi i czasem protrombinowym wi kszy ni 50% klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), w zwi zku z czym zwi kszone jest ryzyko wyst pienia toksyczno ci hematologicznej. W tej populacji pacjentów nale y w zwi zku z tym co tydzie monitorowa morfologi krwi obwodowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których st enie bilirubiny jest do 1,5 razy wi ksze ni górna granica normy (GGN), zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m². U pacjentów, u których st enie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy wi ksze ni GGN, zalecana dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m². • Pacjentów, u których st enie bilirubiny jest wi ksze ni 3-krotna warto GGN, nie nale y leczy irynotekanem (patrz punkty 4.3 i 4.4). <p>Wymienione w punkcie 4.3 <i>Przeciwwskazania</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • St enie bilirubiny ponad 3-krotnie wi ksze ni górna granica normy (patrz punkt 4.4). 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i></p> <p>U pacjentów ze st eniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy wi kszym ni GGN nale y co tydzie monitorowa morfologi krwi obwodowej ze wzgl du na zmniejszony klirens irynotekanu (patrz punkt 5.2) i zwi kszone w zwi zku z tym ryzyko wyst pienia toksyczno ci hematologicznej w tej populacji pacjentów. W przypadku pacjentów ze st eniem bilirubiny >3 razy wi kszym ni GGN patrz punkt 4.3.</p> <p>Zestawienie tabelaryczne w <i>punkcie 4.8 Działania niepo dane</i></p> <p><i>Badania diagnostyczne:</i></p> <p>Bardzo cz sto (mog wyst pi cz cie j ni u 1 na 10 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku leczenia skojarzonego prze j ciowewzrosty st enia w surowicy (stopnia 1 i 2) SGPT, SGOT, fosfatazy alkalicznej lub bilirubiny obserwowano u, odpowiednio, 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów przy braku post puj cych przerzutów do w troby. <p>Cz sto (mog wyst pi nie cz cie j ni u 1 na 10 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> W monoterapii prze j ciowe, łagodne i umiarkowane wzrosty 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>st enia w surowicy transaminaz, fosfatazy alkalicznej lub bilirubiny obserwowano u, odpowiednio, 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwi kszonest enie kreatyniny w surowicy • Zwi kszonest enie bilirubiny (stopnie 3)w przypadku leczenia skojarzonego <p>Wymienione w <i>punkcie 5.2 Wła ciwo ci farmakokinetyczne</i> Klirens irynotekanu jest obni ony o około 40% u pacjentów ze st eniem bilirubiny we krwi od 1,5 do 3 razy wi kszym ni górna granica normy. U tych pacjentów dawka 200 mg/m² irynotekanu pozwala na uzyskanie ekspozycji osocza na produkt leczniczy porównywalnej do ekspozycji stwierdzanej po dawce 350 mg/m² u pacjentów chorych na raka o normalnych parametrach w trobowych.</p> <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2.Informacje wa ne przed zastosowaniem lekuIrinotecan</i></p> <p>Ostrze enia i rodki ostro no ci Przed przyj ciem irynotekanu nale skonsultowa si z lekarzem, farmaceut 1 piel gniark .</p> <p>Stosuj c irynotekan, nale y zachow</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>szczególn ostro no :</p> <ul style="list-style-type: none"> • je li pacjent ma problemy z w trob lub ółtaczk . <p>Wymienione w punkcie 4. Mo liwe działania niepo dane</p> <p>Jak ka dy lek, Irinotecan mo e powodowa działania niepo dane, chocia nie u ka dego one wyst pi . Lekarz omówi z pacjentem mo liwe działania niepo dane i wytłumaczy ryzyko i korzy ci wynikaj ce z leczenia.</p> <p>Bardzo cz sto (mog wyst pi nie rzadziej ni u 1 na 10 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przej ciowe, łagodne do umiarkowanych wzrosty st enia w surowicy niektórych enzymów w trobowych (AST, ALT, fosfataza alkaliczna) lub bilirubiny (w przypadku leczenia skojarzonego) <p>Cz sto (mog wyst pi nie cz ciej ni u 1 na 10 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przej ciowe, łagodne do umiarkowanych wzrosty st enia w surowicy niektórych enzymów w trobowych (transaminazy, fosfatazy alkalicznej) lub bilirubiny (w przypadku monoterapii) • Przej ciowe, powa ne wzrosty (stopnia 3) st e bilirubiny w surowicy (w przypadku leczenia skojarzonego) 	

<p>Niepokoja kwestia dotycząca bezpieczeństwa</p>	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</p>	<p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</p>
	<p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Jednoczesne stosowanie leków wykazujących działanie hamujące lub indukujące metabolizm za pośrednictwem cytochromu P-450 3A4, w tym ziele dziurawca</p>	<p><u>Środki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.3 <i>Przeciwwskazania</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednoczesne stosowanie ziele dziurawca. <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p>Jednoczesne podawanie irynotekanu z silnymi induktorami (np. ziele dziurawca) cytochromu P-450 3A4 (CYP3A4) może zmieniać metabolizm irynotekanu, w związku z czym należy unikać takich połączeń (patrz punkt 4.5).</p> <p>Wymienione w punkcie 4.5 <i>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i></p> <p>W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne podawanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 i osłabienia efektów farmakodynamicznych. Wpływ tego rodzaju leków przeciwdrgawkowych odzwierciedlał spadek wartości AUC</p>	<p>Brak zaleceń.</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>dla SN-38 i SN-38G o 50% lub wi cej. Oprócz indukcji enzymów cytochromu P-450 3A, pewn rol w zmniejszaniu ekspozycji na irynotekan i jego metabolity mo e odgrywa wzmo ona glukuronidacja i wzmo one wydalanie z ólci .</p> <p>Nale y zachowa ostro no u pacjentów przyjmuj cych jednocze nieleki wykazuj ce działanie hamuj ce (np. ketokonazol) lub indukuj ce (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna) metabolizm leku przez cytochrom P-450 3A4. Jednoczesne stosowanie irynotekanu z inhibitorem lub induktorem tego szlaku metabolicznego mo e zmienia metabolizm irynotekanu, w zwi zku z czym nale y unika takich poł cze (patrz punkt 4.4).</p> <p>W małym badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym stosowano jednocze nie irynotekan w dawce 350 mg/m² oraz dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) w dawce 900 mg obserwowano zmniejszenie o 42% st enia aktywnego metabolitu irynotekanu, SN-38, w osoczu. Ziele dziurawca obni a st enie SN-38 w osoczu. W zwi zku z powy szym nie nale y podawa ziele dziurawca jednocze nie z irynotekanem (patrz punkt 4.3).</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2. Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p>Kiedy nie stosowa leku Irinotecan</p> <ul style="list-style-type: none"> • je li pacjent przyjmuje preparaty zawieraj ce ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>). <p>Irinotecan a inne leki</p> <p>Nale y powiedzie lekarzowi lub farmaceutcie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a tak e o lekach, które pacjent planuje przyjmowa .</p> <p>Na działanie leku Irinotecan mog wpływa nast puj ce leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>), lek ziołowy. Leków tych nie wolno stosowa podczas leczenia lub mi dzy cyklami leczenia lekiem Irinotecan, poniewa mo e to osłabi działanie leku Irinotecan. <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka</p> <p>Status prawny: lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza.</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
<p>Stosowanie u pacjentów zezmniejszon aktywno ci UGT1A1 (b d cych homozygotami pod wzgl dem allelu UGT1A1*28)</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i></p> <p>Siarczan atazanawiru Jednoczesne podawanie siarczanu atazanawiru, który jest inhibitorem CYP3A4 i UGT1A1, mo e zwi ksza ekspozycj układow na czynny metabolit irynotekanu— SN-38. Fakt ten lekarz powinien bra pod uwag przy jednoczesnym podawaniu tych leków.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 5.1 Wła ciwo ci farmakodynamiczne</i></p> <p><u>Pacjenci zezmniejszon aktywno ci UGT1A1:</u> Metaboliczne przekształcenie aktywnego metabolitu irynotekanu SN-38 do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G) odbywa si przy udziale transferazy urydino-difosforano-glukurozylowej 1A1 (UGT1A1). Gen UGT1A1 wykazuje du y polimorfizm, prowadz c do du ej zmienno ci mi dzyosobniczej w zakresie zdolno ci metabolicznych. Jedna swoista odmiana genu UGT1A1 obejmuje polimorfizm w regionie promotora okre lany mianem wariantu UGT1A1*28. Wariant ten oraz inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 (takie jak zespół Criglera-Najjara i zespół Gilberta) wi si ze zmniejszon aktywno ci tego enzymu. Dane z przeprowadzonej metaanalizy wskazuj ,</p>	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>e osoby z zespołem Criglera-Najjara (typu 1. i 2.) i osoby b d ce homozygotami pod wzgl dem allelu UGT1A1*28 (zespół Gilberta) nara one s na zwi kszone ryzyko wyst pienia toksyczno ci hematologicznej (stopnia 3. i 4.) wskutek podawania irynotekanu w umiarkowanych lub du ych dawkach (>150 mg/m²). Nie ustalono, czy istnieje zwi zek mi dzy genotypem UGT1A1 a wyst powaniem biegunki wywołanej przez irynotekan.</p> <p>U pacjentów b d cych homozygotami pod wzgl dem allelu UGT1A1*28 nale y stosowa zwykle zalecan dawk pocz tkow irynotekanu. Jednak pacjentów tych nale y monitorowa w kierunku wyst pienia objawów toksyczno ci hematologicznej. Zmniejszenie dawki pocz tkowej irynotekanu nale y rozwa y u pacjentów, u których podczas poprzedniego leczenia wyst piła toksyczno hematologiczna. Nie ustalono, jak bardzo nale y zmniejszy dawk pocz tkow w tej populacji pacjentów, w zwi zku z czym wszelkie kolejne modyfikacje dawkowania powinny opiera si na tolerancji leczenia przez pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p> <p>Obecnie brak jest wystarczaj cych danych do okre lenia przydatno ci klinicznej genotypowania UGT1A1.</p> <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 3. Jak stosowa lek Irinotecan</i></p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p><u>Stosowanie w szczególnych grupach pacjentów</u></p> <p>Nale y poinformowa lekarza, je li u pacjenta wyst puje zaburzenie genetyczne zwi zane ze zmniejszon aktywno ci enzymu UGT1A1 (transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1).</p> <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wy lcznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Niewydolno nerek, niedoci nieniei niewydolno sercowo-kr eniowa w nast pstwie odwodnienia zwi zanego z biegunk i/lub wymiotami</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol, z tego wzgl du nie jest odpowiedni do stosowania u pacjentów z dziedziczn nietolerancj fruktozy. W niecz stych przypadkach obserwowano niewydolno nerek, niedoci nienie lub niewydolno kr eniow u pacjentów, u których wyst piły epizody odwodnienia zwi zane z biegunk i/lub wymiotami b d z posocznic .</p> <p>Wymienione w punkcie 4.8 <i>Działania niepo dane</i></p> <p><i>Zaka enia i zara enia paso ytnicze:</i> Niezbyt cz sto (nie cz ciej ni u 1 na 100 pacjentów):</p>	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<ul style="list-style-type: none"> • Posocznica prowadzi do niewydolno ci nerek, niedoci nienia lub niewydolno ci sercowo-kr eniowej <p><i>Zaburzenia o t dka i jelit:</i></p> <p>Niezbyt cz sto (nie cz cieji ni u 1 na 100 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odwodnienie prowadzi do niewydolno ci nerek, niedoci nienia lub niewydolno ci sercowo-kr eniowej <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4. Mo liwe dzia ania niepo dane</p> <p>Jak ka dy lek, Irinotecan mo e powodowa dzia ania niepo dane, chocia nie u ka dego one wyst pi . Lekarz omówi z pacjentem mo liwe dzia ania niepo dane i wytłumaczy ryzyko i korzy ci wynikaj ce z leczenia.</p> <p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie cz cieji ni u 1 na 100 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problemy z nerkami (niewydolno nerek), niskie ci nienie krwi lub niewydolno sercowo-kr eniow 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji ryzyka
	<p>obserwowano u pacjentów z epizodami odwodnienia zwi zanymi z biegunk i/lub wymiotami b d posocznic .</p> <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka</p> <p>Status prawny: lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Nadwra liwo , w tym ci kie reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.3 Przeciwwskazania</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ci kie reakcje nadwra liwo ci w wywiadzie na chlorowoderek irynotekanu trójwodny lub na inne substancje pomocnicze. <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepo dane</i></p> <p><i>Cz sto, działania niepo dane wszystkich stopni ci ko ci</i></p> <ul style="list-style-type: none"> reakcja nadwra liwo ci <p><i>Zaburzenia układu immunologicznego</i></p> <p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie rzadziej ni u 1 na 1000 i nie cz ciej ni u 1 na 100 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> Łagodne reakcje alergiczne <p>Rzadko (mog wyst pi nie rzadziej ni u 1 na 10 000 i nie cz ciej ni u 1 na 1000 pacjentów)</p>	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji ryzyka
	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2. Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p>Kiedy nie stosowa leku Irinotecan</p> <ul style="list-style-type: none"> - je li pacjent ma uczulenie na chlorowoderek irynotekanu trójwodny lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), <p>Wymienione w <i>punkcie 4. Mo liwe dzialania niepo dane</i></p> <p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie cz ciejsz ni u 1 na 100 i nie rzadziej ni u 1 na 1000 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodne reakcje alergiczne (wysypka skórna, obejmuj ca zaczerwienienie wi d skóry, pokrzywka, zapalenie spojówek, nie yt nosa). <p>Rzadko (mog wyst pi nie cz ciejsz ni u 1 na 1000 i nie rzadziej ni u 1 na 10 000 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ci kie reakcje alergiczne powoduj ce obrz k dłoni, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, którymo e powodowa 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>trudno ci wpołykaniu lub oddychaniu (reakcja anafilaktyczna/anafilaktoidalna).</p> <p>Irynotekan w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>kapecytabin</u>: ci kie reakcje alergiczne(cz sto) <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Ostra biegunka zwi zana z ostrym zespołem cholinergicznym</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i></p> <p><u>Ostry zespół cholinergiczny</u> Je li wyst pi ostry zespół cholinergiczny (definiowany jako wczesna biegunka i ró ne inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak: pocenie si , skurcze brzucha, zw enie renic i nadmierne wydzielanie liny), nale y poda siarczan atropiny (w dawce 0,25 mg podskórnie), o ile nie ma ku temu przeciwwskaza klinicznych (patrz punkt 4.8).</p> <p>Nale y zachowa ostro no u pacjentów z astm . U pacjentów, u których wyst pił ostry i ci ki zespół cholinergiczny, przy podawaniu kolejnych dawek irynotekanu zaleca si profilaktyczne podawanie siarczanu atropiny.</p>	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepo dane</i></p> <p>Cz sto obserwowano ci ki przemijaj cy ostry zespół cholinergiczny. Główne objawy zdefiniowano jako wczesn biegunk i ró ne inne objawy, takie jak ból brzucha, zapalenie spojówek, nie yt nosa, niedoci nienie, rozszerzenie naczy , pocenie si , dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zw enie renicy, łzawienie i zwi kszone wydzielanie linywyst puj ce podczas infuzji irynotekanu lub w ci gu 24 godzin od jej zako czenia. Objawy te ust puj po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).</p> <p>Tabelaryczne zestawienie działa niepo danych:</p> <p><i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i></p> <p>Cz sto (mog wyst pi nie cz ciej ni u 1 na 10 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ci ki przemijaj cy ostry zespół cholinergiczny <p><u>Ostry zespół cholinergiczny</u></p> <p>Ci ki, przemijaj cy, ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów leczonych monoterapi i u 1,4% pacjentów leczonych terapi skojarzon . Główne objawy zdefiniowano jako wczesn biegunk i ró ne inne objawy, takie jak: ból brzucha, zapalenie spojówek, nie yt nosa, niedoci nienie, rozszerzenie</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji ryzyka
	<p>naczy , pocenie si , dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zw enie renicy, łzawienie i zwi kszone wydzielanie liny wyst puj ce podczas infuzji irynotekanu lub w ci gu 24 godzin od jej zako czenia. Objawy te ust puj po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).</p> <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2.Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p>Ostrze enia i rodki ostro no ci Przed przyj ciem irynotekanu nale skonsultowa si z lekarzem, farmaceut 1 piel gniark . Nale y dokładnie przeczyta poni sze informacje i przestrzega instrukcji, je li u pacjenta wyst piło którekolwiek z wymienionych działa niepo danych:</p> <p><u>Wczesna biegunka</u> <u>Pierwsze 24 godziny po podaniu leku Irinotecan</u> Podczas podawania roztworu leku Irinotecan i w czasie 24 godzin po podaniu pacjent mo e odczuwa niektóre z nast puj cych objawów: : <ul style="list-style-type: none"> • biegunka • pocenie si • dreszcze • ból brzucha • łzawienie </p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia widzenia • zapchany nos • zawroty głowy • uczucie oslabienia/zle samopoczucie • nadmierne wydzielanie liny. <p>Termin medyczny okre laj cyte objawy to „ostry zespol cholinergiczny”. W przypadku wyst pienia ktoregokolwiek z tych objawow nale y natychmiast poinformowa lekarza lub piel gnianka , ktorzy zastosuj konieczne leczenie.</p> <p>Wymienione w punkcie 4. Mo liwe dzialania niepo dane</p> <p>Jak ka dy lek, Irinotecan mo e powodowa dzialania niepo dane, chocia nie u ka dego one wyst pi . Lekarz omowi z pacjentem mo liwe dzialania niepo dane i wytlumaczy ryzyko i korzy ci wynikaj ce z leczenia.</p> <p>Cz sto (mog wyst pi nie cz ciejsz ni u 1 na 10 pacjentow):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ci ki, przemijaj cy, ostry zespol cholinergiczny: glowne objawy to wczesna biegunka i rone inne objawy, takie jak bol brzucha, zaczerwienienie, bol, sw dzenie lub lzwawienie oczu (zapalenie spojowek), katar (nie yt nosa), niskie ci nienie krwi, rozszerzenie naczy krwiono nych, pocenie si , dreszcze, uczucie ogolnego zlego samopoczucia, zawroty glowy, zaburzenia widzenia, zw enie 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji ryzyka
	<p>renic, łzawienie oczu i nasilone wydzielanie liny, wyst puj ce podczas wlewu leku Irinotecan lub w ci gu pierwszych 24 godzin od jego zako czenia.</p> <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Ci ka, opó niona biegunka, która mo e zagra a yciu</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i></p> <p>Ze wzgl du na rodzaj i cz sto wyst powania zdarze niepo danych irynotekan nale y przepisywa w przypadkach opisanych poni ej wył cznie po rozwa eniu spodziewanych korzy ci w odniesieniu do mo liwych zagro e terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w nielicznych przypadkach, w których uznaje si za mało prawdopodobne, e pacjenci b d przestrzega zalece dotycz cych post powania w przypadku wyst pienia zdarze niepo danych (konieczno natychmiastowego i przedłu onego leczenia przeciwbiegunkowego poł czonego z przyjmowaniem du ych ilo ci płynów w momencie wyst pienia biegunki opó nionej). U tych pacjentów zaleca si cisły nadzór szpitalny. 	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p><u>Opó niona biegunka</u></p> <p>Pacjentów nale y poinformowa o ryzyku wyst pienia opó nionej biegunki po upływie wi cej ni 24 godzin od podania irynotekanu lub w dowolnym momencie przed kolejnym cyklem leczenia. W monoterapii mediana czasu wyst pienia pierwszego płynnego stolca przypadała w 5. dniu po infuzji irynotekanu. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformowa lekarza o wyst pieniu biegunki i natychmiast rozpocz odpowiednie leczenie.</p> <p>Zwi kszone ryzyko biegunki wyst puje u pacjentów, u których wcze niej przeprowadzano radioterapi jamy brzusznej/miednicy, u pacjentów z hiperleukocytoz w momencie rozpoczynania leczenia, u pacjentów o stanie sprawno ci ≥ 2 oraz u kobiet. Niewła ciwie leczona biegunka mo e stanowi zagro enie ycia, zwłaszcza, je li u pacjenta jednocze nie wyst puje neutropenia.</p> <p>Natychmiast po wyst pieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocz przyjmowanie du ych ilo ci napojów zawieraj cych elektrolity i nale y natychmiast zastosowa odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe. Leczenie przeciwbiegunkowe przepisuje oddział, na którym podano irynotekan. Po wypisaniu ze szpitala pacjenci powinni zaopatrzy si w przepisane leki, tak aby mogli rozpocz leczenie biegunki bezpo rednio po jej wyst pieniu. Ponadto musz poinformowa swojego lekarza lub oddział, na którym otrzymuj irynotekan, o wyst pieniu biegunki.</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Aktualnie zalecanym leczeniem przeciwbiegunkowym s du e dawki loperamidu (dawka pocz tkowa 4 mg, a nast pnie 2 mg co 2 godziny). Terapi nale y kontynuowa przez 12 godzin od wyst pienia ostatniego pynnego stolca i nie nale y jej modyfikowa . W adnym wypadku nie nale y podawa loperamidu w tych dawkach dłu ej ni przez 48 kolejnych godzin z uwagi na niebezpiecze stwo wyst pienia pora ennej niedro no ci jelit, ani przez okres krótszy ni 12 godzin.</p> <p>Je li biegunce towarzyszy ci ka neutropenia (liczba neutrofilii <500 komórek/mm³), wówczas oprócz leczenia przeciwbiegunkowego nale y podawa profilaktycznie antybiotyk o szerokim spektrum dzia łania.</p> <p>W wymienionych poni ej przypadkach, oprócz antybiotykoterapii, zaleca si w celu leczenia biegunki hospitalizowanie pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • je li biegunce towarzyszy gor czka, • w przypadku ci kiej biegunki (wymagaj cej nawadniania do ylnego), • w przypadku biegunki utrzymuj cej si ponad 48 godzin od rozpocz cia leczenia du ymi dawkami loperamidu. <p>Loperamidu nie nale y stosowa profilaktycznie, nawet u pacjentów, u których opó niona biegunka pojawiała si w poprzednich cyklach leczenia.</p> <p>U pacjentów, u których wyst piła ci ka biegunka, zaleca si w kolejnych cyklach</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).</p> <p><i>Nudno ci i wymioty</i></p> <p>Przed ka dorazowym podaniem irynotekanu zaleca si profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych. Nudno ci i wymioty zgłaszane s cz sto. Pacjenci, u których wyst pi wymioty, którym towarzyszy opó niona biegunka, powinni by jak najszybciej hospitalizowani w celu leczenia.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepo dane</i></p> <p><u>Lista działań niepo danych przedstawiona w postaci tabelarycznej</u></p> <p>Najcz ciej wyst puj ce działania niepo dane ($\geq 1/10$) ograniczaj ce dawk irynotekanu to opó niona biegunka (wyst puj ca po ponad 24 godzinach od podania) oraz zaburzenia krwi, w tym neutropenia.</p> <p><i>Zaburzenia oł dka i jelit:</i></p> <p>Bardzo cz sto (mog wyst pi nie rzadziej ni u 1 na 10 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ci ka opó nionabiegunka • Silnenudno ci i wymioty (monoterapia) <p><u>Opó niona biegunka</u></p> <p><u>Biegunka (wyst puj ca po ponad 24 godzinach od podania) jest objawem toksyczno ci irynotekanu ograniczaj cym jego dawk .</u></p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji ryzyka
	<p><u>W monoterapii: Ci k biegunk obserwowano u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zalece dotycz cych post powania podczas biegunki. Ci ka biegunka wyst piła w 14% kwalifikuj cych si do oceny cykli leczenia. Mediana czasu wyst pienia pierwszego płynnego stolca przypadła w 5. dniu po infuzji irynotekanu.</u></p> <p><u>W leczeniu skojarzonym: Ci k biegunk obserwowano u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zalece dotycz cych post powania podczas biegunki. Ci ka biegunka wyst piła w 3,9% kwalifikuj cych si do oceny cykli leczenia.</u></p> <p><i>Wymienione w punkcie 5.3 Przedkliniczne dane o bezpiecze stwie</i></p> <p>Badania toksyczno ci po podaniu pojedynczej dawki i podaniu wielokrotnym przeprowadzono u myszy, szczurów i psów. Główne działania toksyczne obserwowano w układzie krwiotwórczym i limfatycznym. U psów zgłaszano opó nion biegunk z towarzysząc atrofii i martwic ogniskow błony luzowej jelit. U psów obserwowano również łysienie. Nasilenie tych działań zależało od dawki i działania te były odwracalne.</p> <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p><i>Wymienione w punkcie 2. Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p><u>Okres od dnia po zastosowaniu leczenia lekiem Irinotecan do kolejnego cyklu leczenia</u></p> <p>W tym okresie mog wyst pi u pacjenta ró ne objawy, które mog by powa ne i które mog wymaga natychmiastowego leczenia i ciszej obserwacji.</p> <p><i>Biegunka opó niona</i></p> <p>Je li u pacjenta pojawi si biegunka po upływie ponad 24 godzin od podania leku Irinotecan („biegunka opó niona”), jej przebieg mo e by ci ki. Biegunka cz sto wyst puje po upływie około 5 dni po podaniu leku. Nale y natychmiast rozpocz leczenie biegunki, które powinno by prowadzone pod cisłym nadzorem. Natychmiast po wyst pieniu pierwszych lu nych stolców nale y:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przyj leki przeciwbiegunkowe przepisane przez lekarza, ci le przestrzegaj c jego zalece . Leczenia nie wolno zmienia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. 2. Natychmiast rozpocz picie du ych ilo ci wody i płynów nawadniaj cych (np. woda, woda sodowa, napoje gazowane, zupy lub doustne rodki nawadniaj ce). 3. Natychmiast poinformowa lekarza nadzoruj cego leczenie o wyst pieniu biegunki. W przypadku gdy kontakt z lekarzem jest niemo liwy, nale y skontaktowa si z oddziałem szpitalnym nadzoruj cym leczenie lekiem Irinotecan. Bardzo wa ne jest, aby lekarz lub oddział nadzoruj cy leczenie zostali poinformowani o wyst pieniu biegunki. 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Nale y niezwłocznie poinformowa lekarza lub oddział nadzoruj cy leczenie, je li:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjenta wyst pi gor czka (powy ej 38°C) lub wymioty oraz biegunka; - po 48 godzinach od rozpocz cia leczenia przeciwbiegunkowego biegunka b dzie si nadal utrzymywa . <p><u>Uwaga:</u> Nie wolno za ywa adnych innych leków przeciwbiegunkowych ni zalecone przez lekarza ani przyjmowa płynów innych ni wy ej wymienione. Nale y post powa według wskazówek lekarza. Leki przeciwbiegunkowe nie powinny by stosowane w celach zapobiegawczych nawet, je eli opó niona biegunka wyst piła u pacjenta w poprzednich cyklach leczenia.</p> <p>Wymienione w punkcie 4. Mo liwe działania niepo dane</p> <p>Jak ka dy lek, Irinotecan mo e powodowa działania niepo dane, chocia nie u ka dego one wyst pi . Lekarz omówi z pacjentem mo liwe działania niepo dane i wytłumaczy ryzyko i korzy ci wynikaj ce z leczenia.</p> <p>Bardzo cz sto (mog wyst pi nie rzadziej ni u 1 na 10 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opó niona ci ka biegunka <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka</p>	

<p>Niepokoja kwestia dotycząca bezpieczeństwa</p>	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</p>	<p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</p>
	<p>Status prawny: lek wydawany wyłącznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Toksyczność hematologiczna, w tym niedokrwistość</p>	<p><u>Środki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.2 <i>Dawkowanie i sposób podawania</i></p> <p>W przypadku wystąpienia wymienionych niebezpiecznych zdarzeń niepołączonych z dawką irynotekanu i/lub 5FU (jeżeli jest stosowany) należy zmniejszyć o 15 do 20%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksyczność hematologiczna (neutropenia stopnia 4, neutropenia z gorączką [(neutropenia stopnia 3-4 i gorączka stopnia 2-4), małopłytkowość i leukopenia (stopnia 4)], • toksyczność niehematologiczna (stopnie 3-4). <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p>Gdy irynotekan jest stosowany w monoterapii, jest on zwykle przepisywany w schemacie leczenia co trzy tygodnie. Niemniej u pacjentów, którzy mogą wymagać bliźszej obserwacji, lub u pacjentów szczególnie narażonych na ryzyko ciężkiej neutropenii można rozważyć zastosowanie schematu dawkowania co tydzień (patrz punkt 5).</p> <p><u><i>Hematologia</i></u></p> <p>W trakcie leczenia irynotekaniem zaleca się cotygodniowe monitorowanie morfologii krwi obwodowej. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia</p>	<p>Brak zaleceń .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>neutropenii i o znaczeniu gor czki. Gor czka neutropeniczna (temperatura >38°C oraz liczba neutrofilów ≤ 1000 komórek/mm³) powinna by leczona w trybie pilnym w szpitalu antybiotykami o szerokim spektrum działania, podawanymi do ylnie.</p> <p>U pacjentów, u których wyst piły ci kie zdarzenia hematologiczne, zaleca si zmniejszenie dawki podczas kolejnego podania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).</p> <p>Pacjenci z ci k biegunk nara eni s na zwi kszone ryzyko zaka e i toksyczno ci hematologicznej. U pacjentów z ci k biegunk nale y wykona badanie morfologii krwi obwodowej.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i></p> <p>U pacjentów, u których wyst piła ci ka biegunka, leukopenia lub neutropenia przy skojarzonym stosowaniu bewacyzumabu i irynotekanu, dawki irynotekanu nale y modyfikowa w sposób opisany w punkcie 4.2.</p> <p>Wykaz i zestawienie tabelaryczne w <i>punkcie 4.8 Działania niepo dane</i></p> <p>Działania niepo dane zgłaszane u pacjentów leczonych kapecytabin w skojarzeniu z irynotekanem dodatkowo w stosunku do działa niepo danych odnotowanych podczas monoterapii</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>kapecytabin lub kwalifikuj cych si do wy szej grupy pod wzgl dem cz sto ci wyst powania w porównaniu z monoterapi kapecytabin obejmuj :</p> <p><i>Cz sto, działania niepo dane stopnia 3. i 4.: gor czka neutropeniczna.</i></p> <p>Działania niepo dane 3. i 4. stopnia zgłaszane u pacjentów leczonych kapecytabin w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem dodatkowo w stosunku do działa niepo danych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabin lub kwalifikuj cych si do wy szej grupy pod wzgl dem cz sto ci wyst powania w porównaniu z monoterapi kapecytabin obejmuj :</p> <p><i>Cz sto, działania niepo dane stopnia 3. i 4.: neutropenia.</i></p> <p>Najcz ciej wyst puj ce działania niepo dane ($\geq 1/10$) ograniczaj ce dawki irynotekanu to opó niona biegunka (wyst puj ca po ponad 24 godzinach od podania) oraz zaburzenia krwi, w tym neutropenia.</p> <p><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i></p> <p>Cz sto (mog wyst pi cz ciejsz ni u 1 na 10 osób):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia, niedokrwisto <p>Cz sto (mog wyst pi cz ciejsz ni u 1 na 100 i rzadziej ni u 1 na 10 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gor czka neutropeniczna 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<ul style="list-style-type: none"> • Incydenty zaka ne po zastosowaniu leczenia skojarzonego • Incydenty zaka ne zwi zane z ci k neutropeni doprowadziły do zgonu w 3 przypadkach. <p><i>Niedokrwisto</i></p> <p>W monoterapii: Niedokrwisto zgłaszano u około 58,7% pacjentów (8% z hemoglobin <8 g/dl i 0,9% z hemoglobin <6,5 g/dl).</p> <p>W leczeniu skojarzonym: Niedokrwisto zgłaszano u 97,2% pacjentów (2,1% z hemoglobin <8 g/dl).</p> <p>Wymienione w punkcie 5.1 <i>Wła ciwo ci farmakodynamiczne</i></p> <p>Dane farmakokinetyczne/farmakodynamiczne</p> <p>Nasilenie głównych działań toksycznych stwierdzanych przy podawaniu irynotekanu (np. leukoneutropenii i biegunki) jest zwi zane z ekspozycją (AUC) na lek macierzysty i metabolit SN-38. Stwierdzono znacz c korelacjami dzy nasileniem toksycznoci hematologicznej (zmniejszenie liczby białych krwinek i neutrofilów w nadirze) lub nasileniem biegunki a warto ciami AUC zarówno dla irynotekanu, jak i dla metabolitu SN-38 w monoterapii.</p> <p><u>Pacjenci z ograniczon aktywno ci UGT1A1:</u></p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Dane z przeprowadzonej metaanalizy wskazuj , e osoby z zespołem Criglera-Najjara (typu 1. i 2.) i osoby b d ce homozygotami pod wzgl dem allelu UGT1A1*28 (zespół Gilberta) nara one s na zwi kszone ryzyko wyst pienia toksyczno ci hematologicznej (stopnia 3. i 4.) wskutek podawania irynotekanu w umiarkowanych lub du ych dawkach (>150 mg/m²).</p> <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2. Informacje wa ne przed zastosowaniem leku</i> Irinotecan</p> <p>Zmniejszenie liczby białych krwinek Irinotecan mo e powodowa zmniejszenie liczby pewnych białych krwinek, które odgrywaj wa n rol w zwalczaniu zaka e . Taki stan jest nazywany neutropeni . Neutropenia cz sto wyst puje podczas leczenia lekiem Irinotecan i jest odwracalna. Lekarz zleci regularne badania krwi pacjenta w celu monitorowania liczby białych krwinek. Zwi kszenie temperatury ciała (powy ej 38°C) mo e by oznak zaka enia zwi zanego z neutropeni i wymaga natychmiastowego leczenia. W razie pojawienia si gor czki (ponad 38°C) nale y natychmiast skontaktowa si z lekarzem lub piel gniark w celu zastosowania koniecznego leczenia.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4. Mo liwe dzialania niepo dane</i></p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Bardzo cz ste działania niepo dane (mog wyst pi cz cie j ni u 1 na 10 pacjentów)</p> <p>Zaburzenia krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszonaliczbapewnego rodzaju białych krwinek (neutropenia), która zwi ksza ryzyko zaka e • Zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwisto), która objawia si blado ci skóry, osłabieniem i duszno ci • Zmniejszonaliczba płytek krwi (małopłytkowo), która zwi ksza ryzyko powstawania siniaków i wyst powania krwawie (w leczeniu skojarzonym) <p>Cz ste działania niepo dane (mog wyst pi rzadziej ni u 1 na 10 i cz cie j ni u 1 na 100 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaka enia zwi zane z ci kim zmniejszeniem liczby pewnego rodzaju białych krwinek (neutropenia), co doprowadziło do zgonu w 3 przypadkach • Gor czka zwi zana z ci kim zmniejszeniem liczby pewnego rodzaju białychkrwinek (gor czka neutropeniczna) <p>Irynotekan w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>kapecytabin</u> : gor czka zwi zana z bardzo mał liczb białych krwinek (gor czka neutropeniczna) (cz sto) 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Kapecytabin i bewacyzumabem: mała liczba pewnego rodzaju białych krwinek (neutropenia). Te działania niepo dane s cz ste.</p> <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka</p> <p>Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Stan sprawno ci według WHO >2</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania</i></p> <p><u>W monoterapii:</u></p> <p>U pacjentów o stanie sprawno ci ≤ 2 według klasyfikacji WHO dawki i sposoby podawania irynotekanu nale y ustalić w zale no ci od st enia bilirubiny we krwi (do 3-krotnej warto ci górnej granicy normy – GGN). U pacjentów z hiperbilirubinemi i czasem protrombinowym wi kszym ni 50% klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), w zwi zku z czym zwi kszone jest ryzyko wyst pienia toksyczno ci hematologicznej. W tej populacji pacjentów nale y w zwi zku z tym co tydzie monitorowa morfologi krwi obwodowej.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.3 Przeciwwskazania</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stan sprawno ci >2 według klasyfikacji WHO. 	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i></p> <p>Ze wzgl du na rodzaj i cz sto wyst powania zdarze niepo danych irynotekan nale y przepisywa w przypadkach opisanych poni ej wył cznie po rozwa eniu spodziewanych korzy ci w odniesieniu do mo liwych zagro e terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z czynnikiem ryzyka, szczególnie u pacjentów ze stanem sprawno ci = 2 według klasyfikacji WHO. Zwi kszone ryzyko biegunki wyst puje u pacjentów, u których wcze niej przeprowadzano radioterapi jamy brzusznej/miednicy, u pacjentów z hiperleukocytoz w momencie rozpoczynania leczenia, u pacjentów o stanie sprawno ci ≥ 2 oraz u kobiet. Niewła ciwie leczona biegunka mo e stanowi zagro enie ycia, zwłaszcza, je li u pacjenta jednocze nie wyst puje neutropenia. <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
Nudno ci i wymioty	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i></p>	Brak zalece .

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji ryzyka
	<p><u>Nudno ci i wymioty</u> Przed ka dorazowym podaniem irynotekanu zaleca si profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych. Nudno ci i wymioty zgłaszane s cz sto. Pacjenci, u których wyst pi wymioty, którym towarzyszy opó niona biegunka, powinni by jak najszybciej hospitalizowani w celu leczenia.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepo dane</i></p> <p>Zaburzenia oł dka i jelit: Bardzo cz sto (mog wyst pi cz cie j ni u 1 na 10 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silnenudno ci i wymioty w przypadku monoterapii <p>Cz sto (mog wyst pi cz cie j ni u 1 na 100 i rzadziej ni u 1 na 10 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silnenudno ci i wymioty w przypadku leczenia skojarzonego <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2.Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p><u>Nudno ci i wymioty</u> W razie wyst pienia nudno ci i/lub wymiotów nale y natychmiast skontaktowa si z lekarzem lub oddziałem szpitalnym.</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Wymienione w punkcie 4. <i>Mo liwe dzialania niepo dane</i></p> <p>Bardzo cz ste dzialania niepo dane (mog wyst pi cz cie j ni u 1 na 10 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silnenudno ci i wymioty (w przypadku monoterapii) <p>Cz ste dzialania niepo dane (mog wyst pi rzadziej ni u 1 na 10 i cz cie j ni u 1 na 100 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Silnenudno ci i wymioty (w przypadku leczenia skojarzonego) <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wy l cznie z przepisu lekarza.</p>	
Ostry zespół cholinergiczny	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i></p> <p><u>Ostry zespół cholinergiczny</u> Je li wyst pi ostry zespół cholinergiczny (definiowany jako wczesna biegunka i ró ne inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak: pocenie si , skurcze brzucha, zw enie renic i nadmierne wydzielanie liny), nale y poda siarczan atropiny (w dawce 0,25 mg podskórnie), o ile nie ma ku temu przeciwwskaza klinicznych (patrz punkt 4.8).</p>	Brak zalece .

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Nale y zachowa ostro no u pacjentów z astm . U pacjentów, u których wyst pił ostry i ci ki zespół cholinergiczny, przy podawaniu kolejnych dawek irynotekanu zaleca si profilaktyczne podawanie siarczanu atropiny.</p> <p>Wymienione w punkcie 4.8 Działania niepo dane</p> <p>Cz sto obserwowano ci ki, przemijaj cy, ostry zespół cholinergiczny. Główne objawy zdefiniowano jako wczesn biegunk i ró ne inne objawy, takie jak: ból brzucha, zapalenie spojówek, nie yt nosa, niedoci nienie, rozszerzenie naczy , pocenie si , dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zw enie renic, łzawienie i zwi kszone wydzielanie liny, wyst puj ce podczas infuzji irynotekanu lub w ci gu 24 godzin od jej zako czenia. Objawy te ust puj po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).</p> <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Cz sto: Ci ki przemijaj cy ostry zespół cholinergiczny</p> <p>Ostry zespół cholinergiczny Ci ki, przemijaj cy, ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów leczonych monoterapi oraz u 1,4% pacjentów leczonych terapi</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>skojarzon . Główne objawy zdefiniowano jako wczesn biegunk i ró ne inne objawy, takie jak: ból brzucha, zapalenie spojówek, nie yt nosa, niedoci nienie, rozszerzenie naczy , pocenie si , dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zw enie renic, łzawienie i zwi kszone wydzielanie liny, wyst puj ce podczas infuzji irynotekanu lub w ci gu 24 godzin od jej zako czenia. Objawy te ust puj po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).</p> <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2.Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p><u>Pierwsze 24 godziny po podaniu leku Irinotecan</u></p> <p>Podczas podawania roztworu leku Irinotecan i w czasie 24 godzin po podaniu pacjent mo e odczuwa niektóre z nast puj cych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biegunka, • pocenie si , • dreszcze, • ból brzucha, • łzawienie, • zaburzenia widzenia, • zapchany nos, • zawroty głowy. • uczucie osłabienia/złe samopoczucie, • nadmierne wydzielanie liny. <p>Termin medyczny okre laj cy te objawy to „ostry zespół cholinergiczny”. W</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>przypadku wyst pienia ktoregokolwiek z tych objawów nale y natychmiast poinformowa lekarza lub piel gniark , którzy zastosuj konieczne leczenie.</p> <p>Wymienione w punkcie 4. <i>Mo liwe dzialania niepo dane</i></p> <p>Cz sto (mog wyst pi nie cz cie j ni u 1 na 10 pacjentów): Ci ki, przemijaj cy, ostry zespół cholinergiczny: główne objawy to wczesna biegunka i ró ne inne objawy, takie jak ból brzucha, zaczerwienienie, ból, sw dzenie lub łzawienie oczu (zapalenie spojówek), katar, niskie ci nienie krwi, rozszerzenie naczy krwiono nych, pocenie si , dreszcze, uczucie ogólnego złego samopoczucia, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zw enie renic, łzawienie oczu i nasilone wydzielanie liny, wyst puj ce podczas wlewu leku Irinotecan lub w ci gu pierwszych 24 godzin od jego zako czenia.</p> <p><u>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka</u> <u>Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</u></p>	
<p>Incydenty niedokrwienne mi nia sercowego</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i> <u>Zaburzenia czynno ci serca</u> Po zastosowaniu leczenia irynotekanem obserwowano incydenty niedokrwienia mi nia sercowego, głównie u pacjentów z</p>	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>chorobami serca, z obecno ci innych znanych czynników ryzyka chorób serca lub uprzednio poddawanych chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.8).</p> <p>Pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka nale y zatem ci le monitorowa oraz podj działania maj ce na celu zminimalizowanie wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadci nienie t tnicze i hiperlipidemia).</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepo dane</i></p> <p><i>Cz sto, działania niepo dane wszystkich stopni ci ko ci:</i> niedokrwienie/zawał mi nia sercowego;</p> <p><i>Cz sto, działania niepo dane 3. i 4. stopnia:</i> nadci nienie t tnicze i niedokrwienie/zawał mi nia sercowego.</p> <p><i>Zaburzenia czynno ci serca:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadci nienie t tnicze w trakcie wlewu lub po jego zako czeniu <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2. Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p><i>Problemy z sercem</i></p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Je li pacjent nale y do grupy ryzyka wyst pienia zawału serca, lekarz powinien prowadzi ci si obserwacj pacjenta w trakcie podawania leku Irinotecan. Nale y tak e podj działania zmierzaj ce do minimalizacji czynników ryzyka (np. palenie papierosów, wysokie ci nienie krwi i wysokie st enia lipidów).</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4. Mo liwe działania niepo dane</i></p> <p>Lek Irinotecanw skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>kapecytabin</u> : niewystarczaj cy dopływ krwi do mi nia sercowego powoduj cy cz sto ból w klatce piersiowej (niedokrwienie mi nia sercowego), zawał serca i gor czka zwi zana z bardzo mał liczb pewnego rodzajubiałych krwinek (gor czka neutropeniczna) (cz sto), • <u>kapecytabin i bewacyzumabem:</u> wysokie ci nienie krwi, niewystarczaj cy dopływ krwi do mi nia sercowego powoduj cycz sto ból w klatce piersiowej (niedokrwienie mi nia sercowego) i zawał serca. Te działania niepo dane s cz ste. <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
ródmi szowa choroba płuc	<u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u>	Brak zalece .

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i></p> <p><u>Zaburzenia układu oddechowego</u> ródmi szowa choroba płuc, której objawami s nacieki tkanki płucnej, wyst puje niezbyt cz sto podczas leczenia irynotekanem. ródmi szowa choroba płuc mo e prowadzi do zgonu. Do czynników ryzyka prawdopodobnie zwi zanych z rozwojem ródmi szowej choroby płuc nale y stosowanie leków działaj cych toksycznie na płuca, radioterapia oraz stosowanie czynników stymuluj cych powstawanie kolonii. Pacjentów, u których wyst puj czynniki ryzyka, nale y ci le monitorowa przed rozpocz cciem oraz w trakcie leczenia irynotekanem w kierunku objawów ze strony układu oddechowego.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepo dane</i></p> <p>Lista działań niepo danych przedstawiona w postaci tabelarycznej <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i ródpiersia:</i></p> <p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie cz ciejsz u 1 na 100 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ródmi szowa choroba płuc (nacieki tkanki płucnej) • Duszno 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2. Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p>Trudno ci w oddychaniu Je li u pacjenta wyst pi trudno ci w oddychaniu, nale y natychmiast skontaktowa si z lekarzem. Wymienione w <i>punkcie 4. Mo liwe działania niepo dane</i></p> <p>Jak ka dy lek, Irinotecan mo e powodowa działania niepo dane, chocia nie u ka dego one wyst pi . Lekarz omówi z pacjentem mo liwe działania niepo dane i wytłumaczy ryzyko i korzy ci wynikaj ce z leczenia.</p> <p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie cz cie j ni u 1 na 100 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroba płuc objawiaj ca si duszno ci , suchym kaszlem i szmerami oddechowymi (ródmi szowa choroba płuc); wczesne działanie, takie jak trudno ci w oddychaniu <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
Interakcje z silnymi induktorami lub inhibitorami UGT1A1	<u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u>	Brak zalece .

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Wymienione w <i>punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i> Siarczan atazanawiru Jednoczesne podawanie siarczanu atazanawiru, który jest inhibitorem CYP3A4 i UGT1A1, mo e zwi ksza ekspozycj układow na czynny metabolit irynotekanu — SN-38. Fakt ten lekarz powinien bra pod uwag przy jednoczesnym podawaniu tych leków. Wymienione w <i>punkcie 5.1 Wła ciwo ci farmakodynamiczne</i> <u>Pacjenci zezmniejszon aktywno ci UGT1A1:</u> U pacjentów b d cych homozygotami pod wzgl dem allelu UGT1A1*28 nale y stosowa zwykle zalecan dawk pocz tkow irynotekanu. Jednak pacjentów tych nale y monitorowa w kierunku wyst pienia objawów toksyczno ci hematologicznej. Zmniejszenie dawki pocz tkowej irynotekanu nale y rozwa y u pacjentów, u których podczas poprzedniego leczenia wyst piła toksyczno hematologiczna. Nie ustalono, jak bardzo nale y zmniejszy dawk pocz tkow w tej populacji pacjentów, w zwi zku z czym wszelkie kolejne modyfikacje dawkowania powinny opiera si na tolerancji leczenia przez pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.4).</p> <p>Obecnie brak jest wystarczaj cych danych do okre lenia przydatno ci klinicznej genotypowania UGT1A1.</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 3. Jak stosowa lek Irinotecan</i></p> <p><u>Stosowanie w szczególnych grupach pacjentów</u></p> <p>Nale y poinformowa lekarza, je li u pacjenta wyst puje zaburzenie genetyczne zwi zane ze zmniejszon aktywno ci enzymu UGT1A1 (transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1).</p> <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wy lcznie z przepisu lekarza.</p>	
Przedawkowanie	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.9 Przedawkowanie.</i></p> <p>Zgłaszano przypadki przedawkowania w dawkach stanowi cych maksymalnie dwukrotnie zalecanej dawki terapeutycznej. Przedawkowania takie mog by miertelne. Najbardziej istotnymi zgłaszanymi działaniami niepo danymi były ci ka neutropenia i ci ka biegunka. Nie jest znane antidotum dla irynotekanu. Nale y wprowadzi jak najszerszy zakres leczenia podtrzymuj cego, aby zapobiec odwodnieniu wskutek biegunki oraz leczy wszelkie powikłania zaka ne.</p>	Brak zalece .

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 3. Jak stosowa lek Irinotecan</i></p> <p>Zastosowanie wi kszej ni zalecana dawki leku Irinotecan Poniewa lek Irinotecan podawany jest pacjentowi przez lekarza lub piel gniark , którzy maj do wiadczenie w tym rodzaju leczenia, prawdopodobie stwo, e pacjent otrzyma za du dawk leku, jest bardzo małe.</p> <p>W razie jakichkolwiek dalszych pyta dotycz cych stosowania tego leku, nale y skontaktowa si z lekarzem, farmaceut lub piel gniark .</p> <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
Stosowanie u kobiet w ci y	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.6 <i>Wplyw na plodno , ci i laktacj</i> <i>Ci a</i></p> <p>Brak danych dotycz cych stosowania irynotekanu u kobiet w ci y. Wykazano, e irynotekan ma działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierz t. W oparciu o wyniki bada na zwierz tach i mechanizm działania irynotekanu stwierdza si , e substancji tej nie nale y</p>	Brak zalece .

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>stosowa w ci y, chyba e jest to bezwzgl dnie konieczne.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 5.3 Przedkliniczne dane o bezpiecze stwie</i></p> <p><u>Reprodukcja</u></p> <p>Irynotekan wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach mniejszych od dawki leczniczej stosowanej u ludzi. U szczurów, którym podawano irynotekan, potomstwo, które urodziło si z nieprawidłowo ciami w zewn trznej budowie ciała, wykazywało zmniejszon płodno . Objawu tego nie obserwowano u morfologicznie prawidłowego potomstwa. U ci arnych samic szczura stwierdzono zmniejszenie masy ło yska, a u potomstwa zmniejszenie ywotno ci płodów i zwi kszenie cz sto ci wyst powania zaburze zachowania.</p> <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2.Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p>Kiedy nie stosowa leku Irinotecan:</p> <p>je li pacjentka jest w ci y lub karmi piersi (patrz „Ci a i karmienie piersi ”)</p> <p>Ci a i karmienie piersi</p> <p>Je li pacjentka jest w ci y lub karmi piersi , przypuszcza e mo e by w ci y lub gdy planuje mie dziecko, powinna</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>poradzi si lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.</p> <p>Pacjentki nie powinny stosowa leku Irinotecan w czasie ci y, chyba e lekarz wyra nie zaleci takie leczenie.</p> <p>Naley unika zaj cia w ci w trakcie leczenia tym lekiem.</p> <p>Zarówno m czy ni, jak i kobiety musz stosowa odpowiednie metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej trzy miesi ce po przyj ciu ostatniej dawki leku Irinotecan.</p> <p>Je li pacjentka zajdzie w tym czasie w ci , musi natychmiast poinformowa o tym lekarza.</p> <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Stosowanie u matek karmi cych piersi</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.3 <i>Przeciwwskazania</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Laktacja <p>Wymienione w punkcie 4.6 <i>Wpływ na płodno , ci i laktacj</i> <u>Karmienie piersi</u></p> <p>Nie wiadomo, czy irynotekan przenika do mleka kobiecego. U karmi cych samic szczurów irynotekan znakowany ¹⁴C był wydzielany do mleka. Dlatego z uwagi na mo liwo wyst pienia reakcji niepo danych u niemowl t karmionych</p>	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji ryzyka
	<p>piersi , karmienie piersi jest przeciwwskazane podczas leczenia irynotekanem (patrz punkt 4.3).</p> <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u> Wymienione w punkcie 2. <i>Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p>Kiedy nie stosowa leku Irinotecan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • je li pacjentka karmi piersi , (patrz „Ci a i karmienie piersi ”). <p>Ci a i karmienie piersi Je li pacjentka jest w ci y lub karmi piersi , przypuszcza e mo e by w ci y lub gdy planuje mie dziecko, powinna poradzi si lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie wiadomo, czy lek Irinotecan przenika do mleka kobiecego. W trakcie leczenia lekiem Irinotecan nie nale y karmi piersi .</p> <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wy l cznie z przepisu lekarza.</p>	
Incydenty zakrzepowe	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.5 <i>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i> Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w przebiegu chorób nowotworowych jest</p>	Brak zalece .

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>powszechne ze wzgl du na zwi kszone ryzyko epizodów zakrzepowych. Je li wskazane jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K, konieczne jest cz stsze oznaczanie INR (mi dzynarodowego współczynnika znormalizowanego) ze wzgl du na w ski indeks terapeutyczny tych leków, du zmienno wewn trzosobnicz trombogenno ci krwi i mo liwo ci wyst pienia interakcji mi dzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi a chemioterapi przeciwnowotworow .</p> <p>Wymienione w punkcie 4.8 Działania niepo dane</p> <p>Bardzo cz sto, działania niepo dane wszystkich stopni ci ko ci: zakrzepica/zatorowo</p> <p>Cz sto, działania niepo dane 3. i 4. stopnia: neutropenia, zakrzepica/zatorowo , nadci nienie t tnicze oraz niedokrwienie/zawał mi nia sercowego.</p> <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 2.Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na działanie leku Irinotecan mog wpływa nast puj ce 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>leki:doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, stosowane w celu hamowaniakrzepni cia krwi)</p> <p>Wymienione w punkcie 4.Mo liwe dzialania niepo dane</p> <p>Irynotekan w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kapecytabin : tworzenie si zakrzepów krwi, zablokowanie naczyinia krwiono nego przez zakrzep krwi (bardzo cz sto), ci kie reakcje alergiczne, niewystarczaj cy dopływ krwi do mi nia sercowego powoduj cycz sto ból w klatce piersiowej (niedokrwienie mi nia sercowego), zawał serca i gor czka zwi zana zbardzo mał liczb pewnego rodzaju białych krwinek (gor czka neutropeniczna) (cz sto) - kapecytabin i bewacyzumabem: małaliczbapewnego rodzaju białych krwinek (neutropenia), tworzenie si zakrzepów krwi, , zablokowanie naczyinia krwiono nego przez zakrzep krwi (zatorowo), wysokie ci nienie krwi, niewystarczaj cy dopływ krwi do mi nia sercowego powoduj cycz sto ból w klatce piersiowej (niedokrwienie mi nia sercowego) i zawał serca (te dzialania niepo dane s cz ste). <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
Pacjenci z upo ledzeniem czynno ci nerek	<u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u>	Brak zalece .

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Wymienione w <i>punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania</i></p> <p><i>Pacjenci z upo ledzeniemczynno ci nerek</i> Nie zaleca si stosowania irynotekanu u pacjentów z upo ledzeniem czynno ci nerek, poniewa nie prowadzono bada w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2). Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i></p> <p><u><i>Pacjenci z upo ledzeniemczynno ci nerek</i></u> Nie prowadzono bada w tej populacji pacjentów(patrz punkty 4.2 i 5.2).</p> <p><u><i>Inne</i></u> W niecz stych przypadkach obserwowano niewydolno nerek, niedoci nienie lub niewydolno kr eniow u pacjentów, u których wyst piły epizody odwodnienia zwi zane z biegunk i/lub wymiotami b d z posocznic .</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepo dane</i> <i>Zaka enia i zaka enia paso ytnicze</i> Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie rzadziej ni u 1 na 1000 i nie cz ciejsz ni u 1 na 100 pacjentów) <ul style="list-style-type: none"> • Obserwowano u pacjentów z upo ledzeniemczynno ci nerek <i>Zaburzenia oł dka i jelit</i> Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie rzadziej ni u 1 na 1000 i nie cz ciejsz ni u 1 na 100 pacjentów)</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolno nerek w nast pstwie odwodnienia spowodowanegobiegunk i/lub wymiotami. <p>Wymienione w <i>punkcie 5.2 Wła ciwo ci farmakokinetyczne</i></p> <p>Ka dy z nast puj cych dwóch szlaków metabolicznych odpowiada za co najmniej 12% dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroliza za pomoc karboksyloesterazy do metabolitu czynnego SN-38; SN-38 jest głównie eliminowany przez glukuronidacj , a nast pnie wydalany z ółci i przez nerki (mniej ni 0,5% dawki irynotekanu). Nast pnie glukuronid SN-38 jest prawdopodobnie hydrolizowany w jelitach. • Utlenianie zale ne od enzymów cytochromu CYP3A powoduj ce otwarcie zewn trznego pier cienia piperidyny z utworzeniem pochodnej kwasu aminopentanowego (APC) oraz pochodnej aminy pierwszorz dowej (NPC) (patrz punkt 4.5). <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2.Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p>Zaburzenia czynno ci nerek</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Leku Irinotecan nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynno ci nerek, dlatego w razie wyst pienia problemów z nerkami nale y skonsultowa si z lekarzem.</p> <p>Wymienione w punkcie 3. <i>Jak stosowa lek Irinotecan</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca si stosowania leku Irinotecan u pacjentów z zaburzeniami czynno ci nerek. <p>Wymienione w punkcie 4. <i>Mo liwe działania niepo dane</i></p> <p>Niezbyt cz sto (mog wyst pi nie cz cie j ni u 1 na 100 i nie rzadziej ni u 1 na 1000 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problemy z nerkami (niewydolno nerek), niskie ci nienie krwi lub niewydolno sercowo-kr eniowa obserwowano u pacjentów z epizodami odwodnienia zwi zanego z biegunk i/lub wymiotami lub posocznic . <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
<p>Stosowanie u pacjentów z upo ledzeniem czynno ci w troby</p>	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w punkcie 4.2 <i>Dawkowanie i sposób podawania</i></p> <p>Czas trwania leczenia Leczenie irynotekanem nale y kontynuowa do czasu stwierdzenia</p>	<p>Brak zalece .</p>

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>obiektywnej progresji choroby lub wyst pienia niemo liwych do zaakceptowania działa toksycznych.</p> <p><u>Szczególne populacje pacjentów</u> <i>Pacjenci z upo ledzeniemczynno ci w troby</i></p> <p><u>W monoterapii:</u> U pacjentów o stanie sprawno ci ≤ 2 według klasyfikacji WHO dawki irynotekanu nale y ustali w zale no ci od st enia bilirubiny we krwi (do 3-krotnej warto ci górnej granicy normy – GGN). U pacjentów z hiperbilirubinemi i czasem protrombinowym wi kszy ni 50% klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), w zwi zku z czym zwi kszone jest ryzyko wyst pienia toksyczno ci hematologicznej. W tej populacji pacjentów nale y w zwi zku z tym co tydzie monitorowa morfologi krwi obwodowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których st enie bilirubiny jest do 1,5 razy wi ksze ni górna granica normy (GGN), zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m². • U pacjentów, u których st enie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy wi ksze ni GGN, zalecana dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m². • Pacjentów, u których st enie bilirubiny jest wi ksze ni 3-krotna warto GGN, nie nale y leczy irynotekanem (patrz punkty 4.3 i 4.4). 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Brak dost pnych danych dotycz cych pacjentów z upo ledzeniem czynno ci w troby leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej.</p> <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrze enia i rodki ostro no ci dotycz ce stosowania</i></p> <p><u>Upo ledzenieczynno ci w troby</u> Przed rozpocz cciem leczenia oraz przed ka dym kolejnym cyklem terapii nale y wykona badania czynno ciowe w troby.</p> <p><u>Pacjenciw podeszłym wieku</u> Ze wzgl du na cz stsze wyst powanie pogorszenia funkcji biologicznych, w szczególno ci czynno ci w troby, u pacjentów w podeszłym wieku nale y zachowa ostro no przy doborze dawki irynotekanu w tej populacji (patrz punkt 4.2).</p> <p>Wymienione w punkcie 4.5 <i>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i></p> <p><i>Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane</i> - Fenytoina: ryzyko zaostrenia drgawek wynikaj cych ze zmniejszonego wchłaniania fenytoiny w przewodzie pokarmowym na skutek podawania leków cytotoksycznych b d ze wzgl du na ryzyko nasilenia działa toksycznych z powodu wzmo onego przez fenytoin metabolizmu w trobowego.</p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Zestawienie tabelaryczne w punkcie 4.8 <i>Działania niepo dane</i></p> <p><i>Badania diagnostyczne:</i></p> <p>Bardzo cz sto (mog wyst pi cz ciejni u 1 na 10 pacjentów)</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku leczenia skojarzonego przejawiające wzrosty stężenia w surowicy (stopnia 1 i 2) SGPT, SGOT, fosfatazy alkalicznej lub bilirubiny obserwowano u, odpowiednio, 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów przy braku postępujących przerzutów do wtroby. <p>Cz sto (mog wyst pi nie cz ciejni u 1 na 10 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W monoterapii przejawiające, łagodne do umiarkowanych wzrosty stężenia w surowicy transaminaz, fosfatazy alkalicznej lub bilirubiny obserwowano u, odpowiednio, 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów. • Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy • Wzrost stężenia bilirubiny (stopnia 3.)w przypadku leczenia skojarzonego. <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p>	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>Wymienione w punkcie 2. Informacje wa ne przed zastosowaniem leku <i>Irinotecan</i></p> <p>Kiedy nie stosowa leku Irinotecan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • je li u pacjentawyst pujeci ka choroba w troby <p>Ostrze enia i rodki ostro no ci</p> <p>Przed przyj ciem leku <i>Irinotecan</i> nale skonsultowa si z lekarzem, farmaceut 1 piel gniark .</p> <p>Przed rozpocz ciem leczenia lekiem <i>Irinotecan</i> nale y poinformowa lekarza, je u pacjenta wyst puje którakolwiek z wymienionych poni ej sytuacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent ma problemy z w trob lub ółtaczka <p>Wymienione w punkcie 4. <i>Mo liwe działania niepo dane</i></p> <p>Jak ka dy lek, <i>Irinotecan</i> mo e powodowa działania niepo dane, chocia nie u ka dego one wyst pi . Lekarz omówi z pacjentem mo liwe działania niepo dane i wytłumaczy ryzyko i korzy ci wynikaj ce z leczenia.</p> <p>Bardzo cz sto (mog wyst pi nie rzadziej ni u 1 na 10 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przej ciowe, łagodne do umiarkowanych wzrosty st enia w surowicy niektórych enzymów w trobowych (AST, ALT, fosfataza alkaliczna) lub bilirubiny 	

Niepokoj ca kwestia dotycz ca bezpiecze stwa	Rutynowe rodki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodki minimalizacji i ryzyka
	<p>(w przypadku leczenia skojarzonego)</p> <p>Cz sto (mog wyst pi nie cz cie ni u 1 na 10 pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> Przej ciowe, łagodne do umiarkowanych wzrosty st enia w surowicy niektórych enzymów w trobowych (transaminazy, fosfataza alkaliczna) lub bilirubiny (w przypadku monoterapii) <p>Inne rutynowe rodki minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wył cznie z przepisu lekarza.</p>	
Stosowanie u dzieci	<p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ChPL:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.1 Wskazania do stosowania</i></p> <p>Irynotekan jest wskazany do stosowania u dorosłych.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania</i></p> <p>Do stosowania wył cznie u dorosłych.</p> <p><u>rodki minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednim punkcie ulotki dla pacjenta:</u></p> <p>Wymienione w <i>punkcie 2. Informacje wa ne przed zastosowaniem leku Irinotecan</i></p> <p>Dzieci i młodzie</p>	Brak zalece .

Niepokoja kwestia dotyczaca bezpiecze stwa	Rutynowe rodk minimalizacji ryzyka	Dodatkowe rodk minimalizacji ryzyka
	<p>Lek ten jest wskazany do stosowania wywnie u doroslych. Je li lek ten zostal przepisany dziecku, nale y skonsultowa si z lekarzem.</p> <p>Inne rutynowe rodk minimalizacji ryzyka Status prawny: lek wydawany wywnie z przepisu lekarza.</p>	

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Irynotekan chlorowodoru QILU przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Rak jelita grubego i odbytnicy to drugi pod względem częstości występowania nowotwór w Europie. W 2012 r. rozpoznano około 447 000 nowych przypadków tej choroby (13% łącznej liczby nowotworów). W Europie (2012) najwyższe częstości występowania raka jelita grubego i odbytnicy ustandaryzowane dla wieku obserwowano na Słowacji dla mężczyzn i w Norwegii dla kobiet. Najniższe częstości występowania obserwowano w Albanii dla obu płci. Szacuje się, że odsetki występowania tego nowotworu w Wielkiej Brytanii plasują ten kraj na miejscu 20. w przypadku mężczyzn i 17. w przypadku kobiet na tle Europy. Dane te są w znacznym stopniu zgodne z danymi dotyczącymi Europy dostępnymi w innych źródłach (*Ferlay J et al, 2013*).

Rak jelita grubego i odbytnicy to trzeci pod względem częstości występowania nowotwór u mężczyzn (746 000 przypadków i 10,0% z łącznej liczby nowotworów) oraz drugi nowotwór pod tym względem u kobiet (614 000 przypadków i 9,2% z łącznej liczby nowotworów) na całym świecie. Blisko 55% przypadków występuje w regionach bardziej rozwiniętych. Częstość występowania na świecie jest bardzo zróżnicowana pod względem geograficznym, a struktura geograficzna jest bardzo podobna dla mężczyzn i kobiet. Częstość występowania różni się dziesięciokrotnie dla obu płci na całym świecie, przy czym najwyższe odsetki obserwuje się w Australii/Nowej Zelandii (ASR na poziomie 44,8 dla mężczyzn i 32,2 dla kobiet na 100 000 osób), a najniższe w Afryce Zachodniej (4,5 i 3,8 na 100 000 osób).

Umieralność jest niższa (694 000 zgonów, 8,5% z łącznej liczby zgonów), przy czym więcej zgonów (52%) występuje w obszarach mniej rozwiniętych, co odzwierciedla gorsze przeżycie w tych obszarach. Wskaźniki umieralności na świecie są mniej zróżnicowane (sześciokrotnie w przypadku mężczyzn i czterokrotnie w przypadku kobiet), przy czym najwyższe szacowane wskaźniki umieralności dla obu płci obserwuje się w Europie Centralnej i Wschodniej (20,3 na 100 000 mężczyzn i 11,7 na 100 000 kobiet), a najniższe – w Afryce Zachodniej (odpowiednio 3,5 i 3,0) (*Światowa Organizacja Zdrowia, 2012*).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Badanie fazy III przeprowadzono z udziałem 385 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami do innych części ciała, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią i którzy otrzymali irynotekan z fluorouracylem (5FU) i chemioterapią z wykorzystaniem kwasu folinowego (198 pacjentów) lub wyłącznie 5FU i chemioterapią z wykorzystaniem kwasu folinowego. Dodanie irynotekanu do 5FU i chemioterapii z wykorzystaniem kwasu folinowego podawanych co 2 tygodnie doprowadziło do wydłużenia czasu do progresji choroby i wydłużenia czasu przeżycia pacjentów.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Irynotekan nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji pacjentów. Ponadto brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności w trybie leczonych irynotekaniem w połączeniu z innymi lekami. Lek ten jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u osób dorosłych i dlatego nie należy go stosować u dzieci.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotnie zidentyfikowane zagrożenia:

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zapalenie wyściółki jelita grubego [stan zapalny jelita grubego powodujący ból brzucha (zapalenie okrężnicy, w tym zapalenie jelita lewego oraz niedokrwienne i wrzodziejce zapalenie okrężnicy)], zapalenie jelit powodujące ból brzucha i/lub biegunki (rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy) [zapalenie okrężnicy (wrzodziejce zapalenie okrężnicy, niedokrwienne zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy)]	Nie zaleca się stosowania irynotekanu u pacjentów z zapaleniem okrężnicy [stan zapalny jelita grubego powodujący ból brzucha (zapalenie okrężnicy, w tym zapalenie jelita lewego oraz niedokrwienne i wrzodziejce zapalenie okrężnicy)], zapalenie jelit powodujące ból brzucha i/lub biegunki (rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy).	Tak, przed przyjęciem leku pacjent powinien poinformować lekarza o problemach związanych z zapaleniem okrężnicy.
Niedrożdżalność jelit	Nie zaleca się stosowania irynotekanu u pacjentów z niedrożdżalnością jelit.	Tak, przed przyjęciem leku pacjent powinien poinformować lekarza o problemach związanych z niedrożdżalnością jelit.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Perforacja jelita	Nie zaleca się stosowania irynotekanu u pacjentów z perforacją jelita, utratą łąknienia (jadłowstrtem), bólem brzucha i stanem zapalnym błony łuzowej.	Tak, przed przyjęciem leku pacjent powinien poinformować lekarza o problemach związanych z perforacją jelita.
Stosowanie u pacjentów z wysokim stężeniem bilirubiny (pomarańczowo-żółty barwnik powstający w wątrobie w wyniku rozpadu erytrocytów) [stosowanie u pacjentów z podwyższonym stężeniem bilirubiny (>1,5 x GGN)]	Nie zaleca się stosowania irynotekanu u pacjentów z podwyższonym stężeniem bilirubiny, które może wskazywać na problemy z wątrobą i powodować żółtaczkę skóry i białek oczu (żółtaczkę).	Tak, przed przyjęciem leku pacjent powinien poinformować lekarza o problemach związanych z wątrobą prowadzących do żółtaczki skóry i białek oczu (żółtaczkę).
Jednoczesne stosowanie leków wykazujących działanie hamujące lub indukujące metabolizm za pośrednictwem pewnego enzymu (cytochromu P-450 3A4), w tym podawanie irynotekanu jednocześnie z preparatem ziołowym – ziele dziurawca	Jednoczesne podawanie irynotekanu z lekami wykazującymi działanie hamujące lub indukujące metabolizm za pośrednictwem pewnego enzymu (cytochromu P-450 3A4), w tym z ziołem dziurawca, może zmieniać metabolizm irynotekanu, w związku z czym należy unikać takich połączeń.	Tak, przed przyjęciem irynotekanu pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowaniu zioła dziurawca, ponieważ może ono wpływać na irynotekan.
Stosowanie u pacjentów z chorobą genetyczną polegającą na zmniejszeniu aktywności enzymu UGT1A1 [Stosowanie u pacjentów ze	Nie zaleca się stosowania irynotekanu u pacjentów, którzy mogą mieć chorobę genetyczną polegającą na zmniejszeniu aktywności enzymu transferazy urydyno-difosforanoglukuronozylowej 1A1 (UGT1A1).	Tak, przed przyjęciem tego leku pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli ma chorobę genetyczną polegającą na zmniejszeniu aktywności enzymu transferazy urydyno-difosforanoglukuronozylowej 1A1 (UGT1A1).

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
zmniejszon aktywność UGT1A1A (b d cych homozygotami pod wzgl dem allelu UGT1A1A*28)]		
Problemy z nerkami, niskie ciśnienie tętnicze krwi lub niewydolność sercowo-kręcienną na skutek odwodnienia związanego z biegunk i/lub wymiotami (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze i niewydolność sercowo-kręcienną na skutek odwodnienia związanego z biegunk i/lub wymiotami)	Nie zaleca się stosowania iryntekanu u pacjentów z problemami z nerkami (niewydolność nerek), niskim ciśnieniem krwi lub niewydolnością sercowo- kręcienną zaobserwowaną u pacjentów z epizodami odwodnienia związanymi z biegunką i/lub wymiotami.	Tak, przed przyjęciem tego leku pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli ma problemy z nerkami (niewydolność nerek), niskie ciśnienie krwi i niewydolność sercowo- kręcienną, które obserwowano u pacjentów z epizodami odwodnienia związanymi z biegunką i/lub wymiotami.
Reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje alergiczne powodujące opuchliznę dłoni, stóp, krostki, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, które mogą utrudniać połykanie lub oddychanie (nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne/anafilak- tyoidalne)	Nie zaleca się stosowania iryntekanu u pacjentów z alergi (uczuleniem) na chlorowodrek iryntekanu trójwodny lub na inne substancje pomocnicze. Łagodne reakcje alergiczne (wysypka skórna, w tym zaczerwieniona, szczyt skóry, pokrzywka, zapalenie spojówek, nieżyt nosa). Donoszono o ciężkich reakcjach alergicznym powodujących opuchliznę dłoni, stóp, krostki, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, które mogą utrudniać połykanie lub oddychanie (reakcja anafilaktyczna/anafilaktyoidalna).	Tak, przed przyjęciem tego leku pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli ma alergi (uczulenie) na chlorowodrek iryntekanu trójwodny lub na inne substancje pomocnicze.
Ostra biegunka związana z	<ul style="list-style-type: none"> Podczas podawania roztworu iryntekanu i w 	Tak, przed przyjęciem tego leku pacjent powinien poinformować

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p>zaburzeniami w układzie nerwowym (ostra biegunka związana z ostrym zespołem cholinergicznym)</p>	<p>czasie 24 godzin po podaniu pacjent może odczuwać niektóre z następujących objawów: biegunka</p> <ul style="list-style-type: none"> • pocenie się • dreszcze • ból brzucha • łzawienie • zaburzenia widzenia • zapchany nos • zawroty głowy • uczucie osłabienia/złe samopoczucie • nadmierne wydzielanie śliny <p>Termin medyczny określający te objawy to „ostry zespół cholinergiczny”. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, którzy zastosują konieczne leczenie.</p>	<p>lekarza, jeżeli ma objawy ostrego zespołu cholinergicznego, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • biegunka • pocenie się • dreszcze • ból brzucha • łzawienie • zaburzenia widzenia • zapchany nos • zawroty głowy • uczucie osłabienia/złe samopoczucie • nadmierne wydzielanie śliny <p>Jeżeli wymienione powyżej objawy nasili się, pacjent powinien poinformować lekarza.</p>
<p>Cięka opóńniona biegunka, która może zagrażać życiu</p>	<p>Stosowanie irynotekanu może wywołać u pacjenta różne objawy, które mogą być poważne i które mogą wymagać natychmiastowego leczenia i ścisłej obserwacji.</p> <p>Jeżeli u pacjenta pojawi się biegunka po upływie ponad 24 godzin od podania leku Irinotecan („biegunka opóńniona”), jej przebieg może być ciężki. Biegunka często występuje po upływie około 5 dni po podaniu leku. Należy natychmiast rozpocząć leczenie biegunki, które powinno być prowadzone pod ścisłym nadzorem.</p>	<p>Tak, przed przyjęciem tego leku pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli ma objawy ciężkiej, opóńnionej biegunki, które mogą zagrażać życiu. Biegunkę należy leczyć natychmiast oraz zastosować ścisłą obserwację.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zmiany obrazu krwi (toksycznie hematologiczna, w tym niedokrwistość)	Irinotecan może powodować zmniejszenie liczby pewnych białych krwinek, które odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażeń. Taki stan jest nazywany neutropenią. Neutropenia często występuje podczas leczenia lekiem Irinotecan i jest odwracalna. Ponadto może wystąpić spadek liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), który może objawiać się bladością skóry, osłabieniem i dusznością. Może także dojść do spadku liczby płytek krwi (małopłytkowość), który zwiększa ryzyko powstawania siniaków i krwawienia. Lekarz zleci regularne badania krwi pacjenta w celu monitorowania liczby krwinek. Zwiększenie temperatury ciała powyżej 38°C może być oznaką zakażenia, zwłaszcza jeżeli u pacjenta występuje również biegunka. W razie pojawienia się gorączki (ponad 38°C) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w celu zastosowania koniecznego leczenia.	Tak, przed przyjęciem tego leku pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli ma wymienione poniżej działania niepożądane związane z zaburzeniami krwi: <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszona liczba pewnego rodzaju białych krwinek (neutropenia), która zwiększa ryzyko zakażeń • Zmniejszona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość), która objawia się bladością skóry, osłabieniem i dusznością • Zmniejszona liczba płytek krwi (małopłytkowość), która zwiększa ryzyko powstawania siniaków i występowania krwawień (w leczeniu skojarzonym) Lekarz zleci regularne badania krwi pacjenta w celu monitorowania liczby krwinek.
Pacjenci, którzy mają trudności z wykonywaniem codziennych czynności (stan sprawności według WHO >2)	U pacjentów o stanie sprawności 2 według klasyfikacji WHO dawki początkowe irinotekanu należy ustalić w zależności od stężenia bilirubiny we krwi (do 3-krotnej wartości górnej granicy normy – GGN).	Zwiększone ryzyko biegunki występuje u pacjentów, u których wcześniej nie przeprowadzono radioterapii jamy brzusznej/miednicy, u pacjentów z hiperleukocytozą w momencie rozpoczynania leczenia, u pacjentów o stanie sprawności ≥ 2 oraz u kobiet. Niewłaściwie leczona biegunka

Ryzyko	Dost pne informacje	Mo liwo zapobiegania
		mo e stanowi zagro enie ycia, zwłascza, je li u pacjenta jednocze nie wyst puje neutropenia.
Nudno ci i wymioty	Nie zaleca si stosowania irynotekanu u pacjentów z takimi objawami, jak nudno ci i wymioty. Pacjenci, u których wyst pi wymioty, którym towarzyszy opó niona biegunka, powinni by jak najszybciej hospitalizowani w celu leczenia.	Tak, przed przyj ciem tego leku pacjent powinien niezwłocznie poinformowa lekarza, je li ma nudno ci i wymioty.
Zaburzenia układu nerwowego (ostra zespół cholinergiczny)	Ci ki, przemijaj cy, ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów leczonych monoterapi i u 1,4% pacjentów leczonych terapi skojarzon . Główne objawy zdefiniowano jako wczesn biegunk i ró ne inne objawy, takie jak: ból brzucha, zapalenie spojówek, nie yt nosa, niedoci nienie, rozszerzenie naczy , pocenie si , dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zw enie renicy, łzawienie i zwi kszone wydzielanie liny wyst puj ce podczas infuzji irynotekanu lub w ci gu 24 godzin od jej zako czenia.	Tak, lekarz powinien monitorowa pacjentów pod k tem zaburze układu nerwowego, a pacjenci powinni zgłasza wszelkie przedmiotowe objawy mog ce wskazywa na to schorzenie.

Ważne zagrożenia potencjalne:

Ryzyko	Dost pne informacje
Problemy z sercem (incydenty niedokrwienne mi nia sercowego)	Nale y poinformowa lekarza o problemach z sercem. Je li pacjent nale y do grupy ryzyka wyst pienia zawału serca, lekarz powinien prowadzi ci si obserwacj pacjenta w trakcie

Ryzyko	Dostępne informacje
	podawania irynotekanu. Należy także podjąć działania zmierzające do minimalizacji czynników ryzyka (np. palenie papierosów, wysokie ciśnienie krwi i wysokie stężenia lipidów).
Problemy z układem oddechowym (różni się choroba płuc)	Należy poinformować lekarza o problemach z oddychaniem. Pacjentów z czynnikami ryzyka należy ściśle obserwować pod kątem objawów ze strony dróg oddechowych przed i w trakcie terapii irynotekaniem.
Interakcje z silnymi induktorami lub inhibitorami UGT1A1	Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma chorobę genetyczną polegającą na zmniejszeniu aktywności enzymu UGT1A1.
Przedawkowanie	Należy poinformować lekarza o przedawkowaniu zalecanej dawki terapeutycznej, ponieważ może to doprowadzić do zgonu i należy wówczas wdrożyć optymalne leczenie podtrzymujące, aby zapobiec wystąpieniu powikłań.
Stosowanie u kobiet w ciąży	Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko w trakcie leczenia.
Stosowanie u matek karmiących piersią	Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią.
Zaburzenia krzepnięcia (incydenty zakrzepowe)	Należy poinformować lekarza o wystąpieniu nieswoistych siniaków lub krwawienia.

Brakujące informacje:

Ryzyko	Dostępne informacje
Pacjenci z niewydolnością /problemami z nerkami (pacjenci z upośledzeniem czynności nerek)	Brak danych dotyczących leczenia irynotekaniem u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek.
Pacjenci z problemami z wątroby (pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby)	Brak danych dotyczących leczenia irynotekaniem u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby.
Stosowanie u dzieci	Brak danych dotyczących stosowania irynotekanu u dzieci.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) dla chlorowodoru irynotekanu 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych członków fachowego personelu medycznego i dotyczą sposobu stosowania tego leku oraz zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tych informacji w języku zrozumiałym dla osób spoza fachowego personelu medycznego jest zawarta w ulotce dołączonej do opakowania. Wszystkie środki minimalizacji ryzyka opisano w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania chlorowodoru irynotekanu 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji.

Dla tego leku generycznego nie zaproponowano dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wydaniu pozwolenia

Podmiot odpowiedzialny nie planuje badań dotyczących produktu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data (dd-mm-rrrr)	Niepokojące kwestie	Komentarze
01	26-08-2015	<u>Istotnie zidentyfikowane zagrożenia:</u> <ul style="list-style-type: none">• Przewlekłe zapalenie i/lub niedrożność jelit• Ciężkie reakcje nadwrażliwości• Biegunka opóźniona• Gorączka neutropeniczna• Stan sprawności według WHO >2• Zaburzenia czynności wtroby• Nudności i wymioty• Ostry zespół cholinergiczny• Zaburzenia układu oddechowego• Pacjenci w podeszłym wieku• Zaburzenia serca• Działanie immunosupresyjne/w	Pierwszy wniosek

		<p>zrost podatności na infekcje</p> <p><u>Ważne zagrożenia potencjalne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P-450 3A4 • Incydenty zakrzepowe <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek • Wpływ na płodność, ciążę i laktację • Płodność 	
02	30-03-2016	Aktualizacja zagrożenia zgodnie z sugestią urzędu.	Zgodnie z sugestią urzędu.
03	02-08-2016	Aktualizacja zagrożenia zgodnie z sugestią urzędu.	Zgodnie z sugestią urzędu.