

## **1. IME ZDRAVILA**

Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml koncentrata vsebuje 20 mg irinotekanijevega klorida trihidrata (kar ustreza 17,33 mg/ml irinotekana). Viale z zdravilom Irinotekan Vipfarm vsebujejo 40 mg ali 100 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Pomožne snovi:

sorbitol 45 mg

natrijev hidroksid za uravnavanje pH 3,5

klorovodikova kislina za uravnavanje pH 3,5

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bledo rumena, bistra raztopina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1. Terapevtske indikacije**

Zdravilo Irinotekan Vipfarm je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim kolorektalnim rakom:

- v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinsko kislino pri bolnikih s predhodno kemoterapijo zaradi napredovale bolezni,
- samostojno pri bolnikih, pri katerih režim zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo 5-fluorouracil ni bil uspešen.

Zdravilo Irinotekan Vipfarm je indicirano v kombinaciji s cetuksimabom za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z izraženimi receptorji za epidermalne rastne faktorje (epidermal growth factor receptor – EGFR), kadar citotoksično zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo irinotekan, ni bilo uspešno.

Zdravilo Irinotekan Vipfarm je indicirano v kombinaciji s 5-fluorouracilom, folinsko kislino in bevacizumabom kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim karcinomom kolona ali rektuma.

### **4.2. Odmerjanje in način uporabe**

Samo za odrasle. Pripravljeno raztopino za infundiranje zdravila Irinotekan Vipfarm je treba infundirati v periferno ali centralno veno.

#### **Priporočeni odmerki:**

Pri monoterapiji (za bolnike, ki so se predhodno zdravili):

Priporočeni odmerek irinotekana je 350 mg/m<sup>2</sup> telesne površine v obliki 30- do 90-minutne intravenske infuzije vsake tri tedne (glejte poglavji 6.6 in 4.4).

Pri kombiniranem zdravljenju (za bolnike, ki se niso predhodno zdravili):

Varnost in učinkovitost irinotekana v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5FU) in folinsko kislino (FA) so ocenili pri naslednji shemi odmerjanja (glejte poglavje 5.1)

- irinotekan in 5FU/FA vsaka 2 tedna

Priporočeni odmerek irinotekana je 180 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dva tedna v obliki 30- do 90-minutne intravenske infuzije, ki ji sledi infuzija folinske kisline in 5-fluorouracila.

Za sočasno odmerjanje in način uporabe s cetuksimabom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za cetuksimab.

Običajno se uporablja enak odmerek irinotekana kot v zadnjem ciklu predhodne sheme odmerjanja, ki je vsebovala irinotekan. Irinotekana se ne sme dati prej kot 1 uro po koncu infundiranja cetuksimaba.

Za sočasno odmerjanje in način uporabe s bevacizumabom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bevacizumab.

### **Prilagoditve odmerka:**

Irinotekan se sme uporabiti šele potem, ko se vsi neželeni učinki prejšnjega zdravljenja zmanjšajo na stopnjo 0 ali 1 po merilih NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) in ko diareja, povezana z zdravljenjem, popolnoma izgine.

Ob začetku naslednjega infundiranja zdravila je treba odmerek irinotekana in 5FU zmanjšati glede na najhujšo stopnjo neželenih učinkov, opaženih pri prejšnjem infundiranju. Zdravljenje je treba prestaviti za 1 do 2 tedna, da bolnik okreva od neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem.

Pri naslednjih neželenih učinkih je treba odmerek irinotekana in/ali 5FU zmanjšati za 15 do 20 %, kadar je to primerno:

- hematološka toksičnost (nevtropenija 4. stopnje, febrilna nevtropenija (nevtropenija 3. do 4. stopnje in povišana telesna temperatura 2. do 4. stopnje), trombocitopenija in levkopenija (4. stopnje),
- nehematološka toksičnost (3. do 4. stopnje).

Upoštevati je treba priporočila za prilagoditev odmerka cetuksimaba pri uporabi v kombinaciji z irinotekanom skladno s povzetkom glavnih značilnosti tega zdravila.

Za prilagoditev odmerka bevacizumaba pri uporabi skupaj z irinotekanom/5FU/FA glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bevacizumab.

### **Trajanje zdravljenja:**

Zdravljenje z irinotekanom je treba nadaljevati, dokler se ne pojavi objektivno napredovanje bolezni ali nesprejemljiva toksičnost.

### **Posebne skupine bolnikov:**

*Bolniki z okvaro delovanja jeter:*

Pri monoterapiji: Pri bolnikih s statusom sposobnosti  $\leq 2$  je treba začetni odmerek irinotekana določiti na podlagi ravni bilirubina v krvi (do 3-kratne zgornje meje normalne vrednosti (ZMN)). Pri bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom, večjim od 50 %, se očistek irinotekana zmanjša (glejte poglavje 5.2), zato se tveganje hematotoksičnosti poveča in je treba pri tej skupini bolnikov enkrat na teden opraviti celotno krvno sliko.

- Pri bolnikih, pri katerih je raven bilirubina do 1,5-krat višja od zgornje meje normalne vrednosti (ZMN), je priporočeni odmerek irinotekana 350 mg/m<sup>2</sup>,

- pri bolnikih, pri katerih je raven bilirubina od 1,5- do 3,0-krat višja od ZMN, je priporočeni odmerek irinotekana 200 mg/m<sup>2</sup>,
- bolnikov, pri katerih je raven bilirubina več kot 3-krat višja od ZMN, se z irinotekanom ne sme zdraviti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter, ki prejemajo irinotekan v kombinaciji z drugim zdravilom, ni.

*Bolniki z okvaro delovanja ledvic:*

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic uporaba irinotekana ni priporočljiva, saj študije pri tej populaciji bolnikov niso bile opravljene (glejte poglavji 4.4 in 5.2.)

*Starejši bolniki:*

Specifičnih farmakokinetičnih študij pri starejših bolnikih niso opravili. Vendar je pri določanju odmerka pri tej populaciji bolnikov potrebna previdnost zaradi večje pogostnosti oslabljenih bioloških funkcij. To skupino bolnikov je treba pozorneje spremljati (glejte poglavje 4.4).

### **4.3. Kontraindikacije**

- kronična vnetna črevesna bolezen in/ali obstrukcija črevesa (glejte poglavje 4.4);
- hude preobčutljivostne reakcije na irinotekanijev klorid trihidrat ali na katero koli izmed pomožnih novih zdravil Irinotekan Vipfarm v anamnezi;
- nosečnost in dojenje (glejte poglavji 4.6 in 4.4);
- raven bilirubina > 3-krat višja od zgornje meje normalne vrednosti (glejte poglavje 4.4);
- huda odpoved kostnega mozga;
- stanje zmogljivosti po SZO > 2;
- sočasna uporaba s šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

Za dodatne kontraindikacije za cetuksimab ali bevacizumab glejte povzetka glavnih značilnosti zdravila za ti dve zdravili.

### **4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Irinotekan Vipfarm se sme uporabljati v enotah, specializiranih za dajanje citotoksične kemoterapije, dajati pa se ga sme le pod nadzorom zdravnika, izkušenega v uporabi onkološke kemoterapije.

Glede na naravo zdravila in incidenco neželenih učinkov smemo zdravilo Irinotekan Vipfarm v naslednjih primerih predpisati šele potem, ko pretehtamo pričakovano korist v primerjavi z morebitnim tveganjem zaradi zdravljenja:

- pri bolnikih, pri katerih obstaja dejavnik tveganja, zlasti pri tistih, pri katerih je stanje zmogljivosti po SZO = 2;
- v redkih primerih, kadar pri bolnikih ni verjetno, da bodo upoštevali priporočila za obvladovanje neželenih učinkov (potreba po takojšnjem in dolgotrajnem zdravljenju diareje v kombinaciji z velikim vnosom tekočine ob nastopu pozne diareje). Pri takšnih bolnikih priporočamo strog bolnišnični nadzor.

Kadar se zdravilo Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml uporablja v monoterapiji, se običajno predpisuje v shemi udmerjanja na tri tedne. Vendar je pri bolnikih, pri katerih je potrebno podrobnejše spremljanje ali pri katerih obstaja posebno tveganje za hudo nevtropenijo, treba pretehtati možnost tedenske sheme odmerjanja (glejte poglavje 5).

#### ***Pozna diareja***

Bolnike je treba obvestiti o tveganju pozne diareje, ki se lahko pojavi več kot 24 ur po uporabi zdravila Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml ali kadar koli pred naslednjim ciklom zdravljenja. Pri

monoterapiji je mediani čas pojava prvega tekočega blata 5. dan po infundiranju irinotekana. Bolniki morajo hitro obvestiti zdravnika o pojavu diareje in takoj začeti ustrezno zdravljenje.

Bolniki s povečanim tveganjem za diarejo so bolniki, ki so se predhodno zdravili z obsevanjem trebuha/medenice, bolniki z izhodiščno hiperlevkocitozo, bolniki s statusom zmogljivosti  $\geq 2$  in ženske. Brez ustreznega zdravljenja je lahko diareja smrtno nevarna, zlasti če je pri bolniku sočasno prisotna nevtropenija.

Takoj, ko se pojavi prvo tekoče blato, mora bolnik začeti uživati velike količine tekočin, ki vsebujejo elektrolite, takoj pa je treba začeti tudi ustrezno antidiaroično zdravljenje. Antidiaroično zdravljenje bo predpisal oddelek, kjer je bilo dano zdravilo Irinotekan Vipfarm. Po odpustu iz bolnišnice mora bolnik dobiti zdravila na recept, da lahko začne zdravljenje diareje takoj, ko se pojavi. Poleg tega mora obvestiti zdravnika ali oddelek, kjer je prejel zdravilo Irinotekan Vipfarm, ko/če se pojavi diareja.

Trenutno priporočeno antidiaroično zdravljenje so veliki odmerki loperamida (prvi odmerek 4 mg, nato 2 mg vsaki 2 uri). To zdravljenje je treba nadaljevati še 12 ur po zadnjem tekočem blatu, odmerjanja pa se sme spreminjati. V nobenem primeru se loperamida v takšnih odmerkih ne sme dajati več kot 48 ur zapored zaradi nevarnosti pojava paralitičnega ileusa, vendar pa ne manj kot 12 ur.

Kadar je diareja povezana s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev  $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>, je treba poleg antidiaroičnega zdravljenja profilaktično dati tudi antibiotik širokega spektra,. Poleg zdravljenja z antibiotiki je za zdravljenje diareje v naslednjih primerih priporočljiva hospitalizacija:

- diareja, povezana s povišano telesno temperaturo,
- huda diareja (ki zahteva intravensko rehidracijo),
- diareja, ki vztraja več kot 48 ur po začetku zdravljenja z velikimi odmerki loperamida.

Loperamida se ne sme dajati profilaktično, tudi ne pri bolnikih, pri katerih se je v predhodnih ciklih pojavila diareja.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi huda diareja, se pri naslednjih ciklih priporoča zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

### ***Hematologija***

Med zdravljenjem z zdravilom Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml se priporoča pregled celotne krvne slike enkrat na teden. Bolniki morajo biti obveščeni o tveganju za nevtropenijo in pomenu povišane telesne temperature. Febrilno nevtropenijo (temperatura  $> 38$  °C in število nevtrofilcev  $\leq 1.000$  celic/mm<sup>3</sup>) je treba zdraviti urgentno v bolnišnici, z intravenskimi antibiotiki širokega spektra.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi huda hematotoksičnost, se pri naslednjih ciklih priporoča zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo diarejo obstaja povečano tveganje za okužbe in hematotoksičnost. Pri bolnikih s hudo diarejo je treba pregledovati celotno krvno sliko.

### ***Jetrna okvara***

Na začetku zdravljenja in pred vsakim ciklom je treba opraviti teste jetrnih funkcij.

Pri bolnikih, pri katerih je raven bilirubina 1,5- do 3,0-krat večja od vrednosti ZMN, je treba vsak teden pregledati celotni krvno sliko zaradi zmanjšanja očistka irinotekana (glejte poglavje 5.2), ki poveča tveganje za hematotoksičnost pri tej populaciji bolnikov. Pri bolnikih, pri katerih je raven bilirubina  $> 3$ -krat višja od vrednosti ZMN, je uporaba irinotekana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### ***Navzea in bruhanje***

Pred vsakim ciklom zdravljenja z zdravilom Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml priporočamo profilaktično zdravljenje z antiemetiki. O navzei in bruhanju so pogosto poročali. Bolnike, pri katerih je bruhanje povezano z pozno diarejo, je treba čim prej hospitalizirati.

### ***Akutni holinergični sindrom***

Če se pojavi akutni holinergični sindrom (opredeljen kot zgodnja diareja in različni drugi simptomi, kot so potenje, krči v trebuhu, solzenje, mioza in salivacija), je treba bolnikom dati atropinsulfat (0,25 mg subkutano), razen če je klinično kontraindiciran (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z astmo je potrebna previdnost.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi akutni in hud holinergični sindrom, pri naslednjih odmerkih zdravila Irinotekan Vipfarm priporočamo profilaktično uporabo atropinijevega sulfata.

### ***Bolezni dihal***

Med zdravljenjem z irinotekanom se občasno pojavi intersticijska pljučna bolezen, ki se pojavi v obliki pljučnih infiltratov. Intersticijska pljučna bolezen je lahko smrtno nevarna. Dejavniki tveganja, ki so morda povezani z nastankom intersticijske pljučne bolezni, vključujejo uporabo pnevmotoksičnih zdravil, zdravljenje z obsevanjem in uporabo kolonij stimulatornih faktorjev. Pri bolnikih z dejavniki tveganja je treba pozorno spremljati respiratorne simptome pred zdravljenjem z irinotekanom in po njem.

### ***Starejši bolniki***

Zaradi večje pogostnosti oslabljenih bioloških funkcij, zlasti delovanja jeter, je pri določanju odmerka zdravila Irinotekan Vipfarm pri starejših bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

### ***Bolniki z obstrukcijo črevesa***

Bolniki ne smejo prejeti zdravila Irinotekan Vipfarm, dokler obstrukcija črevesa ni odpravljena (glejte poglavje 4.3).

### ***Bolniki z okvaro delovanja ledvic***

Študije pri tej populaciji niso bile izvedene (glejte poglavje 4.2.)

### ***Drugo***

Zdravilo Irinotekan Vipfarm vsebuje sorbitol.

Bolniki z redkimi dednimi težavami intolerance za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila. Pri bolnikih, pri katerih so se pojavile epizode dehidracije, povezane z diarejo in/ali bruhanjem ali sepsa, so opazili redke primere ledvične insuficience, hipotenzije ali cirkulatorne odpovedi. Med zdravljenjem in vsaj tri mesece po koncu zdravljenja je treba uporabljati kontracepcijske ukrepe. (Glejte poglavje 4.6.)

Sočasna uporaba irinotekana z močnim zaviralcem (npr. ketokonazolom) ali induktorjem (npr. rifampicinom, karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom ali šentjanževko) encima CYP3A4 lahko spremeni presnovo irinotekana in se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

## **4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcije med irinotekanom in živčnomišičnimi blokatorji ni mogoče izključiti. Zdravilo Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml učinkuje antiholinesterazno, zato lahko podaljša živčnomišični blok suksametonija in deluje kot antagonist živčnomišični blokadi nedepolarizirajočih zdravil.

V več študijah so pokazali, da sočasna uporaba antiepileptikov, ki inducirajo encim CYP3A, (npr. karbamazepina, fenobarbitala ali fenitoina) zmanjša izpostavljenost irinotekanu in njegovima presnovkoma, SN-38 in glukuronidu SN-38, ter lahko zmanjša farmakodinamične učinke. Učinki teh antiepileptikov so se pokazali kot zmanjšanje vrednosti AUC (*Area Under the Curve*) SN-38 in SN-38G za 50 % ali več. Poleg indukcije encimov citokroma P450 3A lahko tudi povečana glukuronizacija in povečano izločanje z žolčem vplivata na zmanjšanje izpostavljenosti irinotekanu in njegovim presnovkom.

V eni študiji so pokazali, da je sočasna uporaba ketokonazola povzročila zmanjšanje vrednosti AUC APC (derivata aminopentanojske kisline) za 87 % in povečanje vrednosti AUC SN-38 za 109 % v primerjavi s samostojno uporabo irinotekana.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da zavirajo (npr. ketokonazol) ali inducirajo (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin) presnovo zdravila s citokromom P450 3A4, je potrebna previdnost. Sočasna uporaba irinotekana z zaviralcem/induktorjem te presnovne poti lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

V majhni farmakokinetični študiji (n = 5), v kateri so irinotekan v odmerku 350 mg/m<sup>2</sup> sočasno uporabili s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) v odmerku 900 mg, so opazili 42-odstotno zmanjšanje koncentracije aktivnega presnovka irinotekana, SN-38, v plazmi. Šentjanževka zmanjša ravni SN-38 v plazmi, zato se je ne sme uporabljati sočasno z irinotekanom (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba 5-fluorouracila/folinske kisline v kombiniranem režimu ne spremeni farmakokinetike irinotekana.

Ni dokazov, da cetuksimab vpliva na varnostni profil irinotekana, ali obratno.

V eni študiji so bile koncentracije irinotekana podobne pri bolnikih, ki so prejeli samo irinotekan/5FU/FA in bolnikih, ki so prejeli kombinacijo z bevacizumabom. Koncentracije SN-38, aktivnega presnovka irinotekana, so analizirali v podskupini bolnikov (približno 30 v vsaki skupini). Pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan/5FU/FA v kombinaciji z bevacizumabom, so bile koncentracije SN-38 v povprečju za 33 % večje kot pri bolnikih, ki so prejeli samo irinotekan/5FU/FA. Zaradi velikih razlik med bolniki in omejenega vzorčenja ni gotovo, ali so zvišane ravni SN-38 posledica uporabe bevacizumaba. Opazili so tudi majhno povečanje pogostosti diareje in nevtropenije. O več zmanjšanih odmerkih irinotekana so poročali pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan/5FU/FA v kombinaciji z bevacizumabom.

Pri bolnikih, pri katerih se ob kombinaciji bevacizumaba in irinotekana pojavijo huda diareja, levkopenija ali nevtropenija, je treba odmerek zmanjšati po navodilih v poglavju 4.2.

#### **4.6. Nosečnost in dojenje**

##### **Nosečnost:**

Informacij o uporabi irinotekana pri nosečnicah ni.

Pokazali so, da je pri kuncih in podganah irinotekan embriotoksičen, fetotoksičen in teratogen, zato se zdravilo Irinotekan Vipfarm ne sme uporabljati med nosečnostjo (glejte poglavje 4.4).

##### **Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah**

Ženskam v rodni dobi, ki prejemajo zdravilo Irinotekan Vipfarm, je treba svetovati, da se izogibajo zanositvi in da zdravnika takoj obvestijo, če zanosijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Ženske v rodni dobi in moški morajo uporabljati kontracepcijske ukrepe med zdravljenjem in vsaj tri mesece po koncu zdravljenja.

## Dojenje

Pri doječih podganah so v mleku zaznali <sup>14</sup>C-irinotekan. Ni znano, ali se irinotekan izloča v mleko pri človeku. Posledično je treba zaradi morebitnih neželenih učinkov pri dojenčkih med zdravljenjem z zdravilom Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

### 4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti na morebitno omotico ali motnje vida, ki se lahko pojavijo v 24 urah po uporabi zdravila Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml, in jim svetovati, da ne upravljajo vozil ali strojev, če se pojavijo ti simptomi.

### 4.8. Neželeni učinki

Neželeni učinki, podrobno opisani v tem poglavju, se nanašajo na irinotekan. Ni dokazov, da cetuksimab vpliva na varnostni profil irinotekana ali obratno. Pri kombinaciji s cetuksimabom so bili dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali, tisti, ki jih lahko pričakujemo pri uporabi cetuksimaba (kot na primer aknam podoben izpuščaj pri 88 % bolnikov), zato glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za cetuksimab.

Za informacije o neželenih učinkih pri kombinaciji z bevacizumabom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bevacizumab.

Pri 765 bolnikih, ki so prejeli priporočen odmerek 350 mg/m<sup>2</sup> irinotekana pri monoterapiji, in pri 145 bolnikih, ki so prejeli irinotekan v kombiniranem zdravljenju s 5FU/FA po shemi odmerjanja na vsaka 2 tedna ter pri priporočenem odmerku 180 mg/m<sup>2</sup>, so poročali o naslednjih neželenih učinkih, za katere menijo, da so morda ali verjetno povezani z uporabo irinotekana.

Neželeni učinki so razvrščeni padajoče po pogostnosti, na naslednji način: Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preiskave	
Zelo pogosti	prehodno, blago do zmerno zvišanje ravni SGPT, SGOT, alkalne fosfataze ali bilirubina v serumu (1. in 2. stopnje) (pri kombiniranem zdravljenju)
Pogosti	prehodno, blago do zmerno zvišanje ravni transaminaz, alkalne fosfataze ali bilirubina v serumu (pri monoterapiji) prehodno, blago do zmerno zvišanje ravni kreatinina v serumu prehodno zvišanje ravni bilirubina v serumu (3. stopnje)
Redki	hipokaliemija in hiponatriemija, povezani predvsem z diarejo in bruhanjem
Zelo redki, neznano (ni mogoče)	zvišanje vrednosti amilaze in/ali lipaze

oceniti iz razpoložljivih podatkov)	
Srčne bolezni Redki	hipertenzija med infundiranjem ali po njem
Bolezni krvi in limfatičnega sistema Zelo pogosti Pogosti Zelo redki, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	nevtropenija, trombocitopenija (pri kombiniranem zdravljenju), anemija; epizode okužb s hudo nevtropenijo (pri monoterapiji)  trombocitopenija (pri monoterapiji); povišana telesna temperatura s hudo nevtropenijo; epizode okužb, povezane s hudo nevtropenijo, ki so se v dveh primerih končale s smrtjo (pri monoterapiji); epizode okužb s hudo nevtropenijo ali brez nje, ki so se v enem primeru končale s smrtjo (pri kombiniranem zdravljenju)  en primer periferne trombocitopenije s protitelesi proti trombocitom
Bolezni živčevja Zelo redki, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	prehodne motnje govora
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Občasni	intersticijska pljučna bolezen (pljučni infiltrati), dispneja (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil Zelo pogosti Pogosti Občasni	Pozna diareja (ki se pojavi več kot 24 ur po uporabi) je toksični učinek, ki omejuje odmerek zdravila Irinotekan Vipfarm.  huda diareja: huda navzea in bruhanje (pri monoterapiji)  obstipacija; huda navzea in bruhanje (pri kombiniranem zdravljenju); dehidracija, povezana z diarejo in/ali bruhanjem  pseudomembranski kolitis, en primer bakteriološko dokumentiran ( <i>Clostridium difficile</i> ); Pri bolnikih, pri katerih so se pojavile epizode dehidracije, povezane z diarejo in/ali bruhanjem, so opazili ledvično insuficienco, hipotenzijo ali



Redki	kardiocirkulatorno odpoved. obstrukcija črevesa, ileus, gastrointestinalne krvavitve  kolitis, vključno s tiflitisom, ishemični in ulcerativni kolitis, predrtje črevesa, anoreksija, bolečine v trebuhu, mukozitis; simptomatski ali asimptomatski primeri pankreatitisa
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	reverzibilna alopecija
Občasni	blage kožne reakcije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Redki	mišične kontrakcije ali krči in parestezija (zgodnji učinki)
Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasni	ledvična insuficienca, hipotenzija, kardiocirkulatorna odpoved pri bolnikih, pri katerih se pojavi sepsa
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	povišana telesna temperatura brez okužbe in brez hude nevtropenije (pri monoterapiji)
Pogosti	hud prehodni akutni holinergični sindrom, vključno s simptomi, kot so zgodnja diareja, bolečine v trebuhu, konjunktivitis, rinitis, hipotenzija, vazodilatacija, potenje, mrzlica, slabo počutje, omotica, motnje vida, mioza, solzenje, povečana salivacija; huda astenija; povišana telesna temperatura brez okužbe in brez hude nevtropenije (pri kombiniranem zdravljenju)
Občasni	blage reakcije na mestu infundiranja
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	blage alergijske reakcije
Redki	anafilaktične/anafilaktoidne reakcije

Pozna diareja (ki se pojavi več kot 24 ur po uporabi) je toksični učinek, ki omejuje odmerek irinotekana.

Pri monoterapiji so pri 20 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila o obvladovanju diareje, opazili hudo diarejo. Med cikli, ki so jih lahko ocenili, se je huda diareja pojavila pri 14 % bolnikov. Mediana časa pojava prvega tekočega blata je bila 5. dan po infundiranju

irinotekana. Pri kombiniranem zdravljenju so hudo diarejo opazili pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila o obravnavanju diareje. Med cikli, ki so jih lahko ocenili, se je huda diareja pojavila pri 3,9 % bolnikov.

Pri monoterapiji sta bila navzea in bruhanje huda pri približno 10 % bolnikov, ki so prejeli antiemetike. Pri kombiniranem zdravljenju so opazili manjšo incidenco hude navzee (2,1 % bolnikov) in bruhanja (2,8 % bolnikov).

Obstipacijo zaradi irinotekana in/ali loperamida so opazili pri manj kot 10 % bolnikov (pri monoterapiji) oziroma 3,4 % bolnikov (pri kombiniranem zdravljenju).

Nevtropenija je toksični učinek, ki omejuje odmerke. Nevtropenija je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; mediana dneva najnižje točke nevtropenije je bila 8 dni, ne glede na to, ali je šlo za monoterapijo ali kombinirano zdravljenje.

Pri monoterapiji: nevtropenijo so opazili pri 78,7 % bolnikov, pri 22,6 % bolnikov pa je bila huda (število nevtrofilcev < 500 celic/mm<sup>3</sup>). Med cikli, ki so jih lahko ocenili, se je pri 18 % pojavilo število nevtrofilcev pod 1000 celic/mm<sup>3</sup>, vključno s 7,6 % s številom nevtrofilcev < 500 celic/mm<sup>3</sup>. Bolniki so popolno okrevanje običajno dosegli do 22. dneva. O povišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo so poročali pri 6,2 % bolnikov in pri 1,7 % ciklov. Epizode okužb so se pojavile pri približno 10,3 % bolnikov (2,5 % ciklov) in so bile s hudo nevtropenijo povezane pri približno 5,3 % bolnikov (1,1 % ciklov), v dveh primerih pa so povzročile smrt.

O anemiji so poročali pri približno 58,7 % bolnikov (pri 8 % je bila vrednost hemoglobina < 80 g/l, pri 0,9 % pa < 65 g/l). Trombocitopenijo (< 100.000 celic/mm<sup>3</sup>) so opazili pri 7,4 % bolnikov in pri 1,8 % ciklov; pri 0,9 % bolnikov in 0,2 % ciklov je bilo število trombocitov ≤ 50.000 celic/mm<sup>3</sup>. Skoraj vsi bolniki so okrevali do 22. dneva.

Pri kombiniranem zdravljenju: nevtropenijo so opazili pri 82,5 % bolnikov, pri 9,8 % teh bolnikov pa je bila huda (število nevtrofilcev < 500 celic/mm<sup>3</sup>). Med cikli, ki so jih lahko ocenili, se je pri 67,3 % pojavilo število nevtrofilcev pod 1000 celic/mm<sup>3</sup>, vključno s 2,7% s številom nevtrofilcev < 500 celic/mm<sup>3</sup>. Bolniki so običajno popolnoma okrevali v 7–8 dneh. O povišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo so poročali pri 3,4 % bolnikov in pri 0,9 % ciklov.

Epizode okužb so se pojavile pri približno 2 % bolnikov (0,5 % ciklov), s hudo nevtropenijo so bile povezane pri približno 2,1 % bolnikov (0,5 % ciklov), v enem primeru pa je bila smrtna.

O anemiji so poročali pri 97,2 % bolnikov (pri 2,1 % je bila vrednost hemoglobina < 80 g/l). Trombocitopenijo (< 100.000 celic/mm<sup>3</sup>) so opazili pri 32,6 % bolnikov in 21,8 % ciklov. Hude trombocitopenije (< 50.000 celic/mm<sup>3</sup>) niso opazili. Poročali so o enem primeru periferne trombocitopenije s protitelesi proti trombocitom.

Poročali so o hudem prehodnem akutnem holinergičnem sindromu (9 % pri monoterapiji, 1,4 % pri kombiniranem zdravljenju), vključno s simptomi, kot so zgodnja diareja, bolečine v trebuhu, konjunktivitis, rinitis, hipotenzija, vazodilatacija, potenje, mrzlica, slabo počutje, omotica, motnje vida, mioza, soljenje, povečana salivacija (pojavijo se v prvih 24 urah po infundiranju, izgine pa po uporabi atropina – glejte poglavje 4.4).

Pri monoterapiji so opazili prehodna in blaga do zmerna zvišanja ravni transaminaz (pri 9,2 % bolnikov), alkalne fosfataze (pri 8,1 % bolnikov) ali bilirubina (pri 1,8 % bolnikov) v odsotnosti progresivnih jetrnih metastaz.

Pri kombiniranem zdravljenju so opazili prehodna zvišanja ravni (1. in 2. stopnje) SGPT (pri 15 % bolnikov), SGOT (pri 11 % bolnikov), alkalne fosfataze (pri 11 % bolnikov) in bilirubina (pri 10 % bolnikov) v odsotnosti progresivnih jetrnih metastaz.

#### **4.9. Preveliko odmerjanje**

Obstajajo poročila o prevelikem odmerjanju približno dvakratnih priporočenih odmerkov, ki so lahko smrtni. Najpomembnejša neželena učinka, o katerih so poročali, sta bila nevtropenija

in huda diareja. Znanega antidota za zdravilo Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml ni. Uporabiti je treba maksimalne podporne ukrepe za preprečevanje dehidracije zaradi diareje in zdravljenje zapletov zaradi okužb.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX19

#### Eksperimentalni podatki

Irinotekan je polsintetični derivat kamptotecina. Je antineoplastik, ki deluje kot specifični zaviralec DNK-topoizomeraze I. V večini tkiv ga karboksilesteraza presnavlja v SN-38, za katerega so ugotovili, da je aktivnejši kot irinotekan v prečiščeni topoizomerazi I in bolj citotoksičen kot irinotekan proti več mišjim in človeškim celičnim linijam. Zaviranje DNK-topoizomeraze I z irinotekanom ali SN-38 povzroči lezije enoverižne DNK, kar blokira replikacijske vilice DNK in povzroča citotoksičnost. Ugotovili so, da je citotoksičnost odvisna od časa in da je specifična za fazo S.

Ugotovili so, da P-glikoprotein MDR *in vitro* pomembno ne prepozna irinotekana in SN-38 ter da irinotekan in SN-38 delujeta citotoksično proti celičnim linijam, ki so odporne na doksorubicin in vinblastin.

Poleg tega ima irinotekan široko protitumorsko aktivnost *in vivo* proti mišjim tumorskim modelom (adenokarcinom duktalnih celic pankreasa P03, adenokarcinom dojke MA16/C in adenokarcinom kolona C38 ter C51) in proti človeškim ksenograftom (adenokarcinom kolona Co-4, adenokarcinom dojke Mx-1 in adenokarcinom želodca ST-15 ter SC-16). Irinotekan deluje tudi proti tumorjem, ki izražajo P-glikoprotein MDR (levkemije P388, odporne na vinkristin in doksorubicin).

Poleg protitumorskega delovanja je najpomembnejši farmakološki učinek irinotekana zaviranje acetilholinesteraze.

#### Klinični podatki

##### Pri monoterapiji:

Pri več kot 980 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, pri katerih predhodno zdravljenje s 5-FU ni bilo uspešno, so opravili klinične študije II./III. faze s shemo odmerjanja na 3 tedne. Učinkovitost irinotekana so ocenili pri 765 bolnikih, pri katerih je bilo dokumentirano napredovanje bolezni pri zdravljenju s 5-FU ob začetku študije.

3. faza					
Irinotekan v primerjavi s podporno nego			Irinotekan v primerjavi s 5-FU		
Irinotekan	Podporna nega		Irinotekan	5-FU	
		vrednosti p			vrednosti p
n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih	NS	NS	33,5*	26,7	p = 0,03

(%)						
Preživetje po 12 mesecih (%)	36,2*	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p = 0,0351
Mediana preživetja (mesece)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

NS: Navedba smiselno ni potrebna.

\*: Statistično značilna razlika

V študijah II. faze, ki so jih izvedli pri 455 bolnikih pri shemi odmerjanja na 3 tedne, je bilo preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih 30-odstotno, mediana preživetja pa je bila 9 mesecev.

Mediana časa do napredovanja bolezni je bila 18 tednov.

Poleg tega so pri 304 bolnikih v enotedenski shemi odmerjanja z odmerkom 125 mg/m<sup>2</sup>, danim v obliki 90-minutne intravenske infuzije 4 zaporedne tedne, čemur sta sledila 2 tedna premora, opravili neprimerjalne študije 2. faze. V teh študijah je bila mediana časa do napredovanja bolezni 17 tednov, mediana časa preživetja pa 10 mesecev. Pri 193 bolnikih pri enotedenski shemi odmerjanja z odmerkom 125 mg/m<sup>2</sup> so v primerjavi s shemo odmerjanja na 3 tedne opazili podoben varnostni profil. Mediana časa do pojava prvega tekočega blata je bila 11 dni.

#### Pri kombiniranem zdravljenju:

Pri 385 bolnikih s predhodno nezdravljenim metastatskim kolorektalnim rakom so izvedli študijo III. faze, v kateri so bolnike zdravili po dvotedenski (glejte poglavje 4.2 »Odmerjanje in način uporabe«) ali enotedenski shemi. Pri 2-tedenski shemi prvi dan cikla uporabi irinotekana v odmerku 180 mg/m<sup>2</sup> sledi infundiranje folinske kisline (200 mg/m<sup>2</sup> v 2-urni intravenski infuziji) in 5-fluorouracila (400 mg/m<sup>2</sup> v obliki intravenskega bolusa, nato 600 mg/m<sup>2</sup> v obliki 22-urne intravenske infuzije). Drugi dan se folinska kislina in 5-fluorouracil dajeta v istem odmerku in shemi odmerjanja. Pri enotedenski shemi, ki poteka 6 tednov, uporabi irinotekana pri odmerku 80 mg/m<sup>2</sup> sledi infundiranje folinske kisline (500 mg/m<sup>2</sup> v obliki 2-urne intravenske infuzije) in nato 5-fluorouracil (2300 mg/m<sup>2</sup> v obliki 24-urne intravenske infuzije).

V preskušanju kombiniranega zdravljenja z zgoraj opisanima režimoma odmerjanja, so učinkovitost irinotekana ocenili pri 198 bolnikih:

	Kombinirani režimi (n = 198)		Enotedenska shema (n = 50)		Dvotedenska shema (n = 148)	
	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan +5FU/FA	5FU/FA
Stopnja odzivnosti (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
vrednost p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediani čas do napredovanja bolezni (mesece)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7

vrednost p	p < 0,001		NP		p = 0,001	
Mediano trajanje odziva (mesece)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
vrednost p	NP		p = 0,043		NP	
Mediano trajanje odziva in stabilizacije (mesece)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
vrednost p	p < 0,001		NP		p = 0,003	
Mediani čas do neuspeha zdravljenja (mesece)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
vrednost p	p = 0,0014		NP		p < 0,001	
Mediani čas preživetja (mesece)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
vrednost p	p = 0,028		NP		p = 0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinska kislina

NP: ni pomembno

\*: po protokolu populacijske analize

Pri enotedenski shemi odmerjanja je bila incidenca hude diareje pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan v kombinaciji s 5FU/FA 44,4 %, pri bolnikih, ki so prejeli samo 5FU/FA, pa 25,6 %. Pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan v kombinaciji s 5FU/FA, je bila incidenca hude nevtropenije (število nevtrofilcev < 500 celic/mm<sup>3</sup>) 5,8 %, pri bolnikih, ki so prejeli samo 5FU/FA, pa 2,4 %.

Poleg tega je bil mediani čas do dokončnega poslabšanja statusa zmogljivosti v skupini bolnikov, ki so prejeli kombinacijo irinotekana in 5FU/FA pomembno daljši kot v skupini bolnikov, ki so prejeli samo 5FU/FA (p = 0,046).

Kakovost življenja v tej študiji III. faze so ocenili z vprašalnikom EORTC QLQ-C30.

V skupinah bolnikov, ki so prejeli kombinacijo z irinotekanom, je bil čas do dokončnega poslabšanja dosledno daljši. V skupini bolnikov, ki so prejeli kombinacijo z irinotekanom, je bila ocena splošnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja nekoliko boljše, vendar ne pomembno, kar kaže na to, da je učinkovitost irinotekana pri kombiniranem zdravljenju mogoče doseči brez vpliva na kakovost življenja.

Kombinacija s cetuksimabom:

Učinkovitost kombinacije cetuksimaba in irinotekana so raziskovali v dveh kliničnih študijah. Skupaj 356 bolnikov s kolorektalnim rakom, z izraženim EGFR, pri katerih zdravljenje, ki je vključevalo irinotekan, ni bilo uspešno in pri katerih je bil status zmogljivosti po Karnofskem najmanj 60, pri čemer pa je imela večina status zmogljivosti po Karnofskem ≥ 80, je prejelo kombinirano zdravljenje.

EMR 62 202-007: v tej randomizirani študiji so primerjali kombinacijo cetuksimaba in irinotekana (218 bolnikov) z monoterapijo s cetuksimabom (111 bolnikov).

IMCL CP02-9923: v tej enokračni, odprti študiji so raziskovali kombinirano zdravljenje pri 138 bolnikih.

Podatki o učinkovitosti, ki so jih zbrali v tej študiji, so povzeti v tabeli spodaj:

Študija	N	OSO		SNB		PBN (mesci)		SP (mesece)	
		n (%)	IZ 95 %	n (%)	IZ 95 %	Mediana	IZ 95 %	Mediana	IZ 95 %
cetuksimab +									
irinotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5 29,1	121 (55,5)	48,6 62,2	4,1	2,8 4,3	8,6	7,6 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7 22,3	84 (60,9)	52,2 69,1	2,9	2,6 4,1	8,4	7,2 10,3
cetuksimab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7 18,1	36 (32,4)	23,9 42,0	1,5	1,4 2,0	6,9	5,6 9,1

IZ = interval zaupanja, SNB = stopnja nadzora bolezni (bolniki s popolnim odzivom, delnim odzivom ali stabilno boleznijo vsaj 6 tednov), OSO = objektivna stopnja odziva (bolniki s popolnim odzivom ali delnim odzivom), SP = skupno preživetje, PBN = preživetje brez napredovanja bolezni

Pri objektivni stopnji odziva (OSO), stopnji nadzora bolezni (SNB) in preživetju brez napredovanja bolezni (PBN) je bila kombinacija cetuksimaba in irinotekana učinkovitejša od monoterapije s cetuksimabom. V randomiziranem preskušanju niso pokazali nikakršnih učinkov na splošno stopnjo preživetja (količnik tveganja 0,91,  $p = 0,48$ ).

Kombinacija z bevacizumabom:

V randomiziranem, dvojno slepem, aktivno nadzorovanem kliničnem preskušanju III. faze so ocenili bevacizumab v kombinaciji z irinotekanom/5FU/FA kot zdravljenje prve izbire pri metastatskem raku kolona ali rektuma (študija AVF2107g). Z dodajanjem bevacizumaba kombinaciji irinotekana/5FU/FA se je skupno preživetje statistično značilno podaljšalo. Klinično korist, izraženo kot skupno preživetje, so opazili v vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov, vključno s tistimi, ki so jih opredelili glede na starost, spol, status sposobnosti, mesto primarnega tumorja, število prizadetih organov in trajanje metastatske bolezni. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za bevacizumab. Rezultati učinkovitosti v študiji AVF2107g so povzeti v spodnji tabeli.

	AVF2107g	
	1. skupina	2. skupina
	Irinotekan/5FU/FA + placebo	Irinotekan/5FU/FA + Avastin <sup>a</sup>
Število bolnikov	411	402
Skupno preživetje		
Mediana časa (mesece)	15,6	20,3
95-odstotni interval zaupanja	14,29–16,99	18,46–24,18
Količnik tveganja <sup>b</sup>		0,660
vrednost p		0,00004

Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediana časa (meseci)	6,2	10,6
Količnik tveganja		0,54
vrednost p		< 0,0001
Skupna stopnja odziva		
Stopnja (%)	34,8	44,8
95-odstotni IZ	30,2–39,6	39,9–49,8
vrednost p		0,0036
Trajanje odziva		
Mediana časa (meseci)	7,1	10,4
25.–75. percentil (meseci)	4,7–11,8	6,7–15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg vsaka 2 tedna.

<sup>b</sup> glede na kontrolno skupino

### Farmakokinetični/farmakodinamični podatki

Intenziteta glavnih toksičnih učinkov, ki so jih opazili pri uporabi irinotekana (npr. levkopenija in diareja), je odvisna od izpostavljenosti (AUC) izvorni spojini in presnovku SN-38. Pri monoterapiji so opazili pomembne korelacije med hematološko toksičnostjo (zmanjšanjem števila levkocitov in nevtrofilcev v najnižji točki) ali intenziteto diareje in vrednostjo AUC irinotekana ter presnovka SN-38.

#### 5.2. Farmakokinetične lastnosti

V študiji I. faze pri 60 bolnikih z režimom odmerjanja, v katerem so bolniki prejeli 30-minutne intravenske infuzije z odmerki od 100 do 750 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne, je imel irinotekan bifazni in trifazni profil izločanja. Povprečni očistek iz plazme je bil 15 l/h/m<sup>2</sup>, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V<sub>ss</sub>) pa 157 l/m<sup>2</sup>. Povprečni razpolovni čas v plazmi v prvi fazi trifaznega modela je bil 12 minut, v drugi fazi 2,5 ure, v zadnji fazi pa 14,2 ure. Presnovek SN-38 je imel bifazni profil izločanja s povprečnim razpolovnim časom izločanja 13,8 ure. Ob koncu infundiranja je bila pri priporočenem odmerku 350 mg/m<sup>2</sup> povprečna največja koncentracija irinotekana v plazmi 7,7 µg/ml, presnovka SN-38 pa 56 ng/ml. Povprečna vrednost površine pod krivuljo (AUC) irinotekana je bila 34 µg.h/ml, presnovka SN-38 pa 451 ng.h/ml. Pri farmakokinetičnih parametrih za SN-38 na splošno opažajo velike razlike med posamezniki.

Analizo populacijske farmakokinetike irinotekana so izvedli pri 148 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so v preskušanjih II. faze zdravili po različnih shemah in z različnimi odmerki. Farmakokinetični parametri, ocenjeni s tridelnim modelom, so bili podobni tistim, ki so jih opazili v študijah I. faze. Vse študije so pokazale, da se izpostavljenost irinotekanu (CPT-11) in SN-38 veča sorazmerno z uporabljenim odmerkom CPT-11; njuna farmakokinetika je neodvisna od števila predhodnih ciklov in sheme odmerjanja.

*In vitro* je bila vezava irinotekana na beljakovine v plazmi približno 65-odstotna, vezava SN-38 pa 95-odstotna.

Študije masnega ravnovesja in presnove z zdravilom, označenim s <sup>14</sup>C, so pokazale, da se več kot 50 % intravensko uporabljenega odmerka irinotekana izloči v nespremenjeni obliki, in sicer 33 % z blatom (skozi žolč), 22 % pa z urinom.

Vsaj po 12 % odmerka se presnovi po vsaki od dveh presnovnih poti:

- hidroliza s karboksilesterazo v aktini presnovki SN-38. SN-38 se večinoma glukuronidira, nato pa se izloča z žolčem in skozi ledvice (manj kot 0,5 % odmerka irinotekana). Glukuronit SN-38 se nato verjetno hidrolizira v črevesu;
- oksidacija, odvisna od encimov citokroma P450 3A, ki povzroči odprtje zunanega piperidinskega obroča, pri čemer nastane APC (derivat aminopentanojske kisline) in NPC (primarni amski derivat) (glejte poglavje 4.5).

Glavna spojina v plazmi je nespremenjeni irinotekan, sledijo pa mu APC, glukuronid SN-38 in SN-38. Pomembno citotoksično delovanje ima samo SN-38.

Pri bolnikih z bilirubinemijo od 1,5- do 3-kratne zgornje normalne meje je očistek irinotekana zmanjšan za približno 40 %. Pri teh bolnikih je izpostavljenost zdravilu v plazmi po odmerku 200 mg/m<sup>2</sup> primerljiva z izpostavljenostjo po odmerku 350 mg/m<sup>2</sup> pri bolnikih z rakom, ki imajo normalne jetrne parametre.

### 5.3. Predklinični podatki o varnosti

Pokazali so, da sta irinotekan in SN-38 mutagena *in vitro* pri testih kromosomskih aberacij na celicah CHO ter *in vivo* pri testu mikronukleusa pri miših.

Vendar so pokazali, da nimata nikakršnega mutagenega potenciala pri Amesovem testu.

Pri podganah, ki so 13 tednov enkrat na teden prejemale največji odmerek 150 mg/m<sup>2</sup> (kar je manj kot polovica priporočenega odmerka pri človeku), 91 tednov po zdravljenju niso poročali tumorjih, povezanih z zdravljenjem.

Pri miših, podganah in psih so izvedli študije toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih se odmerkih. Glavne toksične učinke so opazili pri hematopoetskem in limfnem sistemu. Pri psih so poročali o pozni diareji, povezani z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih so opazili tudi alopecijo.

Stopnja teh učinkov je bila odvisna od odmerka in reverzibilna.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1. Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420): 45 mg

mlečna kislina

natrijev hidroksid (za uravnavanje vrednosti pH = 3,5)

klorovodikova kislina (za uravnavanje vrednosti pH = 3,5)

voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3. Rok uporabnosti

Rok uporabnosti neodprtih vial je 2 leti.

Raztopina ostane kemično in fizično stabilna 12 ur pri sobni temperaturi (od 15 do 25°C) ali 24 ur v hladilniku (2 do 8 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če se z metodo odpiranja/rekonstitucije/redčenja prepreči nevarnost mikrobiološke kontaminacije.

Če zdravila ne porabite takoj, je za čas in razmere shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

### 6.4. Posebna navodila za shranjevanje



Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Vialo shranjujte v zunanji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega ali rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Irinotekan Vipfarm 40 mg/2 ml:

ena 4 ml rumenorjava steklena viala s klorobutilnim silikonskim zamaškom, prevlečenim s teflonom in zaprta z rdečim tesnilom »flip-off«.

Irinotekan Vipfarm 100 mg/5 ml:

Ena 10 ml rumenorjava steklena viala s klorobutilnim silikonskim zamaškom, prevlečenim s teflonom in zaprta z rumenim tesnilom »flip-off«.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Kot pri drugih antineoplastikih je treba zdravilo Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml pripraviti in z njim ravnati previdno. Uporaba očal, maske in rokavic je obvezna.

Če zdravilo Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml v obliki koncentrata ali raztopine za infundiranje pride v stik s kožo, površino nemudoma in temeljito izperite z vodo.

Če zdravilo Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml v obliki koncentrata ali raztopine za infundiranje pride v stik s sluznico, površino nemudoma izperite z vodo.

#### **Priprava za intravensko infundiranje**

Kot pri drugih zdravilih, ki se injicirajo, JE TREBA ZDRAVILO Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml PRIPRAVITI ASEPTIČNO (glejte rok uporabnosti).

Če v vialah ali po rekonstituciji opazite oborino, je treba zdravilo odstraniti skladno s standardnimi postopki za citotoksične učinkovine.

Iz viala s kalibrirano brizgo aseptično odvzemite potrebno količino koncentrata zdravila Irinotekan Vipfarm 20 mg/ml in jo injicirajte v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida ali 5-odstotno (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Raztopino za infundiranje nato temeljito premešajte z ročnim vrtenjem.

#### **Odstranjevanje:**

Vse materiale, ki jih uporabite za redčenje in dajanje zdravila morate odstraniti skladno s standardnimi bolnišničnimi postopki za odstranjevanje citotoksičnih učinkovin.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

VIPHARM S.A..  
ul. Przewoźników 11  
03-691 Warszawa  
POLJSKA  
Tel.: +48 22 679 51 35  
Faks: +48 22 678 92 87  
E-pošta: vipfarm@vipfarm.com.pl

### **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-715/10 – 2 ml viala

5363-I-716/10 – 5 ml viala

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

20.04.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26.06.2009