

1. IME ZDRAVILA

Irinotekan Ebewe 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mililiter koncentrata vsebuje 20 mg irinotekanijevega klorida trihidrata, kar ustreza 17,33 mg irinotekana.

Ena 2 ml viala vsebuje 40 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Ena 5 ml viala vsebuje 100 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Ena 7,5 ml viala vsebuje 150 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Ena 15 ml viala vsebuje 300 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Ena 25 ml viala vsebuje 500 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Zdravilo vsebuje sorbitol E420 (45 mg/ml) in natrij (manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija").

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do svetlo rumena raztopina, brez vidnih delcev, pH 3,0 – 3,8.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Irinotekan Ebewe je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke:

- v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinsko kislino pri bolnikih, ki še niso prejeli kemoterapije za napredovalo bolezen,
- kot monoterapija pri bolnikih, pri katerih uveljavljena shema zdravljenja, ki je vključevala 5-fluorouracil, ni bila uspešna.

Zdravilo Irinotekan Ebewe je v kombinaciji s cetuksimabom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke z ekspresijo receptorjev za epidermalni rastni faktor (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor) in divjim tipom KRAS, če bolnik še ni prejel zdravljenja za metastatsko bolezen ali po neuspešnem citotoksičnem zdravljenju, ki je vključevalo irinotekan (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Irinotekan Ebewe je v kombinaciji s 5-fluorouracilom, folinsko kislino in bevacizumabom indicirano kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke.

Zdravilo Irinotekan Ebewe je v kombinaciji s kapecitabinom, z ali brez bevacizumaba indicirano kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za odrasle. Po redčenju zdravila Irinotekan Ebewe 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba raztopino za infundiranje infundirati v periferno ali centralno veno.

Priporočeno odmerjanje

Monoterapija (pri predhodno zdravljenih bolnikih)

Priporočeni odmerek irinotekana je 350 mg/m² v 30- do 90-minutni intravenski infuziji vsake tri tedne (glejte spodaj "Način uporabe" in poglavji 4.4 in 6.6).

Kombinirano zdravljenje (pri predhodno nezdravljenih bolnikih):

Varnost in učinkovitost irinotekana v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) in folinsko kislino (FA) sta bili ocenjeni v naslednji shemi zdravljenja (glejte poglavje 5.1):

- Irinotekan in 5-FU/FA v shemi na vsaka 2 tedna

Priporočeni odmerek irinotekana je 180 mg/m² enkrat na vsaka 2 tedna v 30- do 90-minutni intravenski infuziji, ki ji sledi infuzija folinske kisline in 5-fluorouracila.

Za odmerjanje in način uporabe sočasno apliciranega cetuksimaba glejte povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

Običajno se uporablja enak odmerek irinotekana, kot je bil uporabljen v zadnjih ciklikih predhodne terapevtske sheme z irinotekanom. Irinotekana se ne sme aplicirati prej kot 1 uro po zaključku infuzije cetuksimaba.

Za odmerjanje in način uporabe bevacizumaba, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila bevacizumab.

Za odmerjanje in način uporabe v kombinaciji s kapecitabinom glejte poglavje 5.1 in ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti kapecitabina.

Prilagajanje odmerka

Irinotekan se sme uporabiti šele, ko se vsi neželeni učinki ustrezno ublažijo do stopnje 0 ali 1 po NCI-CTC razvrstitvi (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) in ko je z zdravljenjem povezana driska popolnoma odpravljena.

Na začetku naslednje infuzije zdravila je treba odmerek irinotekana in 5-FU, če pride v poštev, zmanjšati glede na najhujšo stopnjo neželenih učinkov, opaženih pri predhodni infuziji zdravila. Zdravljenje je treba odložiti za 1 do 2 tedna, da se omogoči okrevanje po neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem.

Če se pojavijo naslednji neželeni učinki, je treba odmerek irinotekana in/ali 5-FU, če pride v poštev, zmanjšati za 15 do 20 %:

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

Za priporočila glede prilagajanja odmerka cetuksimaba, kadar se ga uporablja v kombinaciji z irinotekanom, morate upoštevati povzetek glavnih značilnosti cetuksimaba.

Za prilagajanje odmerka bevacizumaba, kadar se ga uporablja v kombinaciji z irinotekanom/5-FU/FA, glejte povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba.

V primeru kombinacije s kapecitabinom je bolnikom, starim 65 let ali več, priporočljivo zmanjšati začetni odmerek kapecitabina na 800 mg/m² dvakrat na dan v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila kapecitabin. Glejte tudi priporočila za prilagajanje odmerjanja v primeru kombinirane sheme, ki so navedena v povzetku glavnih značilnosti kapecitabina.

Trajanje zdravljenja:

Zdravljenje z irinotekanom je treba nadaljevati, dokler ne pride do objektivnega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Posebne skupine bolnikov

Okvarjeno delovanje jeter

Monoterapija: Začetni odmerek irinotekana je treba pri bolnikih s statusom zmogljivosti ≤ 2 določiti glede na koncentracijo bilirubina v krvi (do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN)). Pri teh bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom, večjim od 50 %, je očistek irinotekana zmanjšan (glejte poglavje 5.2) in zato tveganje za pojav hematoloških toksičnih učinkov povečano. Zato je treba pri tej skupini bolnikov tedensko preverjati celotno krvno sliko.

- Pri bolnikih z bilirubinom do 1,5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), je priporočeni odmerek irinotekana 350 mg/m².
- Pri bolnikih z bilirubinom od 1,5- do 3-kratne ZMN, je priporočeni odmerek irinotekana 200 mg/m².
- Bolniki z bilirubinom nad 3-kratno ZMN se ne smejo zdraviti z irinotekanom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri bolnikih z okvaro jeter ni podatkov o kombiniranem zdravljenju z irinotekanom.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic uporaba irinotekana ni priporočljiva, ker v tej skupini bolnikov niso opravili študij (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starostniki

Posebnih farmakokinetičnih študij pri starostnikih niso izvedli. Vendar pa je pri določanju odmerkov potrebna pazljivost, ker je zmanjšanje bioloških funkcij v tej populaciji pogostejše. Ta skupina bolnikov zahteva intenzivnejši nadzor (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki

Irinotekana se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

Irinotekan je citotoksičen. Za informacije o redčenju, posebnih previdnostnih ukrepih pri odstranjevanju in drugem ravnanju z irinotekanom, glejte poglavje 6.6.

Irinotekana se ne sme dajati v obliki intravenskega bolusa ali v obliki intravenske infuzije, ki je krajša od 30 minut ali daljša od 90 minut.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z irinotekanom je treba nadaljevati, dokler ne pride do objektivnega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

4.3 Kontraindikacije

- Kronična vnetna črevesna bolezen in/ali obstrukcija črevesa (glejte poglavje 4.4).
- Huda preobčutljivost v anamnezi za irinotekan hidroklorid trihidrat ali katerokoli pomožno snov zdravila Irinotekan Ebewe.
- Dojenje (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Raven bilirubina, ki več kot trikrat presega zgornjo mejo normalnega območja (glejte poglavje 4.4).
- Huda odpoved delovanja kostnega mozga.
- Status zmogljivosti po SZO > 2.
- Sočasna uporaba šentjanževke (glejte poglavje 4.5).
- Sočasna uporaba cepiva proti rumeni mrzlici (tveganje za smrtno generalizirano reakcijo na cepivo – glejte poglavje 4.5)

Za dodatne kontraindikacije pri uporabi cetuksimaba ali bevacizumaba ali kapecitabina glejte povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Irinotekan se sme uporabljati le v specializiranih oddelkih za dajanje citotoksične kemoterapije in pod nadzorom zdravnika, usposobljenega za dajanje onkološke kemoterapije.

Glede na naravo in pogostnost neželenih učinkov predpisujemo irinotekan v spodaj navedenih primerih le po pretehtanju pričakovanih koristi zdravljenja v primerjavi z možnimi tveganji:

- pri bolnikih z dejavnikom tveganja, zlasti tistih s SZO statusom zmogljivosti = 2.
- v posamičnih redkih primerih, ko je malo verjetno, da bo bolnik upošteval priporočila za obvladovanje neželenih učinkov (kot je takojšnje in daljše jemanje zdravil proti driski in sočasno izdatno pitje tekočin ob pojavu pozne driske). Za takšne bolnike se priporoča strog bolnišnični nadzor.

Kadar se irinotekan uporablja kot samostojno zdravilo, je običajno predpisani režim odmerjanja vsake 3 tedne. Pri bolnikih, kjer je potrebno natančnejše spremljanje zdravljenja ali so posebej izpostavljeni tveganju za hudo nevtropenijo, lahko pride v poštev tedenski režim odmerjanja (glejte poglavje 5.1).

Zakasnela driska

Bolniki morajo biti seznanjeni s tveganjem za pozno drisko, ki se pojavi več kot 24 ur po infuziji irinotekana in kadarkoli pred naslednjim ciklusom zdravljenja. Pri monoterapiji je bila mediana časa do pojava prvega tekočega blata 5. dan po infuziji irinotekana. Bolniki morajo o tem pojavu hitro obvestiti zdravnika in takoj začeti ustrezno zdravljenje.

Tveganje za pojav driske je večje pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z obsevanjem trebuha ali medenice, pri bolnikih s hiperlevkocitozo pred začetkom zdravljenja, pri tistih s statusom zmogljivosti ≥ 2 in pri ženskah. Nepravilno zdravljena driska je lahko smrtno nevarna, zlasti če ima bolnik hkrati nevtropenijo.

Ob pojavu prvega tekočega blata mora bolnik takoj začeti piti velike količine napitkov, ki vsebujejo elektrolite, in takoj začeti ustrezno antidiaroično zdravljenje. To antidiaroično zdravljenje mu bodo predpisali na oddelku, kjer prejema irinotekan. Po odpustu iz bolnišnice

morajo bolniki dobiti predpisana zdravila, tako da lahko začnejo drisko zdraviti takoj, ko se pojavi. Poleg tega morajo o pojavu driske, ko/če se pojavi, obvestiti zdravnika ali oddelek, kjer prejemajo irinotekan.

Trenutno priporočeno antidiaroično zdravljenje obsega velike odmerke loperamida (4 mg kot prvi odmerek, nato po 2 mg na vsaki 2 uri). Zdravljenje se mora nadaljevati še 12 ur po zadnjem tekočem blatu in se ga ne sme spreminjati. V nobenem primeru se ne sme uporabljati loperamida v teh odmerkih dlje kot 48 zaporednih ur zaradi nevarnosti paralitičnega ileusa, pa tudi ne manj kot 12 ur.

Če je driska povezana s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³), je treba poleg antidiaroičnega zdravljenja uvesti še profilaktično zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom.

Poleg antibiotičnega zdravljenja je za obvladovanje driske priporočljiva hospitalizacija v naslednjih primerih:

- driska, ki jo spremlja povišana telesna temperatura;
- huda driska (pri kateri je potrebna intravenska rehidracija);
- driska, ki traja več kot 48 ur od uvedbe zdravljenja z velikimi odmerki loperamida.

Loperamida se ne sme uporabljati profilaktično, niti pri bolnikih, ki so v prejšnjih ciklikih imeli pozno drisko.

Bolnikom, ki so imeli hudo drisko, je v naslednjih ciklikih priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Tekom zdravljenja z irinotekanom se priporoča tedensko spremljanje celotne krvne slike. Bolniki morajo biti poučeni o tveganju za nevtropenijo in o pomenu povišane telesne temperature. Febrilno nevtropenijo (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ in število nevtrofilcev ≤ 1.000 celic/mm³) moramo nujno zdraviti v bolnišnici z intravensko infuzijo širokospektralnega antibiotika.

Pri bolnikih, ki so imeli hude hematološke dogodke, se priporoča zmanjšanje odmerka pri nadaljnem dajanju (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo drisko je povečano tveganje za okužbe in hematološko toksičnost. Pri bolnikih s hudo drisko moramo opraviti preiskavo celotne krvne slike.

Jetrna okvara

Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim ciklusom zdravljenja je treba izvesti preiskave delovanja jeter.

Pri bolnikih z bilirubinom med 1,5 in 3-kratno ZMN je treba tedensko spremljati celotno krvno sliko zaradi zmanjšane očistka irinotekana (glejte poglavje 5.2) in s tem povečanega tveganja za hematološko toksičnost pri tej skupini bolnikov. Irinotekana se ne sme dajati bolnikom z bilirubinom nad 3-kratno ZMN (glejte poglavje 4.3).

Navzea in bruhanje

Pred vsakim zdravljenjem z irinotekanom je priporočljiva profilaktična uporaba antiemetikov. O navzei in bruhanju so poročali pogosto. Bolnike, ki bruhamo v povezavi s pozno drisko, je treba čimprej sprejeti na bolnišnično zdravljenje.

Akutni holinergični sindrom

V primeru pojava akutnega holinergičnega sindroma (definiran kot zgodnja driska in različni drugi znaki in simptomi kot so znojenje, trebušni krči, mioza in slinjenje), je treba dati atropinijev sulfat (250 mikrogramov, subkutano), razen če je klinično kontraindiciran (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z astmo. Za bolnike, ki so imeli akutni in hud holinergični sindrom, se pri naslednjih odmerkih irinotekana priporoča profilaktična uporaba atropinijevega sulfata.

Bolezni dihal

Intersticijska pljučna bolezen, ki se kaže v obliki pljučnih infiltratov, se občasno pojavlja med zdravljenjem z irinotekanom in je lahko smrtna. Možni dejavniki tveganja za razvoj intersticijske pljučne bolezni obsegajo uporabo toksičnih zdravil za pljuča, obsevanje in uporabo kolonije stimulirajočih faktorjev. Bolnike z dejavniki tveganja je treba pred in med zdravljenjem z irinotekanom skrbno spremljati glede pojava respiratornih znakov.

Ekstravazacija

Čprav irinotekan ni znan kot vezikant, je potrebna previdnost, da preprečite ekstravazacijo in spremljati mesto infundiranja zaradi znakov vnetja. Če pride do ekstravazacije, je priporočljivo izpiranje mesta in uporaba ledu.

Starejši bolniki

Zaradi večje pogostnosti zmanjšanja bioloških funkcij, zlasti delovanja jeter, je pri starejših bolnikih potrebna previdnost pri odmerjanju irinotekana (glejte poglavje 4.2).

Kronična vnetna bolezen črevesa in/ali zapora črevesa

Bolniki ne smejo prejeti irinotekana, dokler zapora črevesa ni odpravljena (glejte poglavje 4.3).

Ledvična okvara

Študije pri tej skupini bolnikov niso bile izvedene (glejte poglavje 4.2 in 5.2).

Srčne bolezni

Predvsem pri bolnikih z boleznijo srca, drugimi znanimi tveganji za bolezen srca ali predhodnimi citotoksičnimi kemoterapijami so pri zdravljenju z irinotekanom opazili miokardne ishemične dogodke (glejte poglavje 4.8).

Posledično je treba bolnike z znanimi dejavniki tveganja skrbno spremljati in uvesti ukrepe za zmanjšanje njihovih spremenljivih dejavnikov tveganja (npr. kajenje, hipertenzija, hiperlipidemija).

Imunosupresivni učinki/Povečana občutljivost za okužbe/cepljenje

Dajanje živih ali živih oslavljenih cepiv bolnikom z zmanjšanim imunskim delovanjem zaradi kemoterapevtikov, vključno z irinotekanom, lahko povzroči resne ali celo življenjsko ogožujoče okužbe. Pri bolnikih, ki prejemajo irinotekan, se je cepljenju z živimi cepivi potrebno izogibati. Neživa ali inaktivirana cepiva se lahko dajejo; odziv na taka cepiva je lahko zmanjšan.

Drugo

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Pri bolnikih, ki so imeli epizode dehidracije v povezavi z drisko in/ali bruhanjem ali sepsa, so zabeležili občasne primere ledvične insuficience, hipotenzije ali cirkulatorne odpovedi.

Kontracepcijsko zaščito je treba uporabljati med in še najmanj tri mesece po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

Sočasnemu dajanju irinotekana z močnimi inhibitorji (npr. ketokonazol) ali induktorji (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, šentjanževka) CYP3A4 se moramo izogibati, ker lahko spremenijo presnovo irinotekana (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja med irinotekanom in blokatorji živčnomišičnega prenosa ni mogoče izključiti. Ker irinotekan deluje antiholinesterazno, lahko zdravila z antiholinesteraznim delovanjem podaljšajo učinek živčno-mišične blokade suksametonijske in pojavi se lahko antagonizem živčno-mišični blokadi z nedepolarizirajočimi zdravili.

Številne študije so pokazale, da sočasna uporaba antiepileptičnih zdravil, ki inducirajo CYP3A (npr. karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin) vodi v zmanjšano izpostavljenost irinotekanu, SN-38 in SN-38 glukuronidu in zmanjša farmakodinamične učinke. Učinki tovrstnih antiepileptičnih zdravil so se kazali z zmanjšanjem AUC SN-38 in SN-38G za 50 % ali več. Poleg indukcije encimov citokroma P450 3A4 lahko na zmanjšanje izpostavljenosti irinotekanu in njegovim presnovkom vplivata še povečana glukuronizacija in povečano izločanje z žolčem.

Študija je pokazala, da se je pri sočasnem dajanju ketokonazola za 87 % zmanjšala AUC APC in za 109 % povečala AUC SN-38 v primerjavi z uporabo samega irinotekana. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki zavirajo (npr. ketokonazol) ali inducirajo (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin) presnavljanje zdravila preko citokroma P450 3A4. Sočasno dajanje irinotekana z inhibitorjem/induktorjem P450 3A4 presnovne poti lahko spremeni presnavljanje irinotekana in se mu moramo izogibati (glejte poglavje 4.4).

V majhni farmakokinetični študiji (n=5), v kateri so sočasno aplicirali 350 mg/m² irinotekana in 900 mg šentjanževke (*Hypericum perforatum*), so opazili 42% zmanjšanje plazemske koncentracije aktivnega presnovka irinotekana, SN-38. Zato se šentjanževke ne sme uporabljati sočasno z irinotekanom (glejte poglavje 4.3).

Sočasno dajanje 5-fluorouracila/folinjske kisline v kombiniranem zdravljenju ne spremeni farmakokinetike irinotekana.

Atazanavirjev sulfat

Sočasno dajanje atazanavirjevega sulfata, CYP3A4 in UGT1A1 zaviralca, lahko poveča sistemsko izpostavljenost aktivnemu presnovku irinotekana SN-38. Zdravniki morajo to upoštevati, ko sočasno predpisujejo ta zdravila.

Medsebojna delovanja skupna vsem citostatikom:

Antikoagulantni:

Uporaba antikoagulantov je pri tumorskih boleznih pogosta, zaradi povečanega tveganja za trombotične dogodke. Če so kot antikoagulant indicirani antagonisti vitamina K, je potrebno pogostejše spremljanje INR (internacionalno normalizirano razmerje), zaradi njihovega ozkega terapevtskega indeksa, visoke intraindividualne variabilnosti trombogenosti krvi in

možnosti medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulanti in kemoterapijo za zdravljenje raka.

Sočasna uporaba je kontraindicirana:

- Cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje za smrtno generalizirano reakcijo na cepiva.

Sočasna uporaba ni priporočena:

- Živo oslABLjeno cepivo (razen rumene mrzlice): tveganje za sistemsko, lahko tudi smrtno bolezen (npr. okužbe). To tveganje je povečano pri bolnikih z zmanjšanim imunskim odzivom zaradi njihove osnovne bolezni. Če obstaja, se uporabi inaktivirano cepivo (poliomielitis).
- Fenitoin: možnost izbruha konvulzij zaradi zmanjšane absorpcije fenitoina iz prebavnega trakta zaradi citostatika ali možnost povečanja toksičnosti zaradi povečanega jetrnega metabolizma fenitoina.

Pri sočasni uporabi je potrebno upoštevati:

- Ciklosporin, takrolimus: prekomerna imunosupresija s tveganjem za limfoproliferacijo.

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

Rezultati iz namenskega medsebojnega delovanja zdravil niso dokazali pomembnega vpliva bevacizumaba na farmakokinetiko irinotekana in njegovega aktivnega presnovka SN-38. Vendar pa to ne izključuje povečanja toksičnih učinkov zaradi njegovih farmakoloških lastnosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Ni podatkov o vplivu irinotekana na plodnost pri ljudeh. Pri živalih so opazili neželene učinke irinotekana na plodnost potomcev (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi irinotekana pri nosečnicah ni. Dokumentirana je embriotoksičnost in teratogenost irinotekana pri živalih (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov študij na živalih in mehanizma delovanja irinotekana se ta ne sme uporabljati med nosečnostjo, še posebno v prvem trimesečju, razen če je to nujno potrebno. Koristi zdravljenja je treba pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem za plod pri vsakem posameznem primeru.

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija

Ženskam v rodni dobi, ki prejemajo irinotekan, moramo odsvetovati nosečnost in jim naročiti, da v primeru zanositve takoj obvestijo zdravnika, pri katerem se zdravijo. Med zdravljenjem in še najmanj tri mesece po zaključku zdravljenja, morajo tako ženske v rodni dobi kot bolniki moškega spola uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Dojenje

Ni znano, ali se irinotekan pri ljudeh izloča v mleko. Pri doječih podganah so v mleku zaznali ¹⁴C-irinotekan. Zaradi možnih neželenih učinkov na dojene otroke je zato v času zdravljenja z irinotekanom dojenje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti na možnost omotice in motenj vida, ki se lahko pojavijo v 24 urah po aplikaciji irinotekana, ter jim odsvetovati upravljanje vozil in strojev, če se pojavijo ti znaki.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, se nanašajo na irinotekan. Ni dokazov, da bi cetuksimab vplival na varnostni profil irinotekana ali obratno. V kombinaciji s cetuksimabom so bili dodatno opisani neželeni učinki tisti, ki so pričakovani s cetuksimabom (npr. aknam podoben izpuščaj v 88 %). Za informacije o neželenih učinkih irinotekana v kombinaciji s cetuksimabom glejte povzetek glavnih značilnosti cetuksimaba.

Za informacije o neželenih učinkih v kombinaciji z bevacizumabom glejte povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba.

Med zdravljenjem s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom so poleg neželenih učinkov, opaženih pri monoterapiji s kapecitabinom, opisali naslednje neželene učinke ali pa so jih zabeležili z večjo pogostnostjo kot pri monoterapiji s kapecitabinom: *Zelo pogosti neželeni učinki vseh stopenj*: tromboza/embolija. *Pogosti neželeni učinki vseh stopenj*: preobčutljivostna reakcija, srčna ishemija/srčni infarkt. *Pogosti neželeni učinki 3. in 4. stopnje*: febrilna nevtropenija. Za celotne informacije o neželenih učinkih kapecitabina glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.

Pri zdravljenju s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom so poleg neželenih učinkov, opaženih pri monoterapiji s kapecitabinom, opisali naslednje neželene učinke 3. in 4. stopnje ali pa so jih zabeležili z večjo pogostnostjo kot pri monoterapiji s kapecitabinom: *Pogosti neželeni učinki 3. in 4. stopnje*: nevtropenija, tromboza/embolija, hipertenzija in srčna ishemija/srčni infarkt. Za celotne informacije o neželenih učinkih kapecitabina in bevacizumaba glejte povzetka glavnih značilnosti kapecitabina in bevacizumaba.

O naslednjih neželenih učinkih, ki bi lahko bili povezani ali so verjetno povezani z uporabo irinotekana, so poročali pri 765 bolnikih, ki so prejeli monoterapijo v priporočenem odmerku 350 mg/m², in pri 145 bolnikih, ki so prejeli irinotekan v kombinaciji s 5FU/FA v shemi na 2 tedna v priporočenem odmerku 180 mg/m².

Najbolj pogosti neželeni učinki so zgodnja in pozna driska, nevtropenija, anemija, trompocitopenija, alopecija in povišana telesna temperatura brez prisotnosti okužbe. Toksični učinki, ki omejujejo odmerjanje zdravila in resni neželeni učinki, ki zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč, so zgodnja in pozna driska, ki sta lahko hudi in trdovratni, nevtropenija, navzea in/ali bruhanje ter težave z dihanjem.

Navedba pogostnosti: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); Zelo redki ($< 1/10.000$); Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI

Občasni: pri bolnikih s sepsa so opazili ledvično insuficienco, hipotenzijo ali kardiovaskularno odpoved.

BOLEZNI KRVNI IN LIMFATIČNEGA SISTEMA

Nevtropenija je toksičen učinek, ki omejuje odmerjanje. Nevtropenija je bila reverzibilna in ni bila kumulativna. Mediana časa do točke najmanjšega števila nevtrofilcev je bila 8 dni, tako pri monoterapiji kot pri kombiniranem zdravljenju.

Pri monoterapiji:

Zelo pogosto: nevtropenijo so ugotovili pri 78,7% bolnikov in je bila huda (število nevtrofilcev $< 500/\text{mm}^3$) pri 22,6% bolnikov. V ciklikih, v katerih je bilo možno vrednotenje, je imelo 18 % bolnikov število nevtrofilcev manjše kot $1.000/\text{mm}^3$, vključno s 7,6 %, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/ mm^3 . Nevtropenija je običajno popolnoma izzvenela do 22 dneva. O anemiji so poročali pri 58,7 % bolnikov (8 % s hemoglobinom < 80 g/l in 0,9 % s hemoglobinom < 65 g/l).

Epizode okužb so se pojavile pri približno 10,3% bolnikov (v 2,5% ciklikih).

Pogosto: o povišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo so poročali pri 6,2% bolnikov in pri 1,7% ciklikih. Epizode okužb so bile povezane s hudo nevtropenijo pri približno 5,3% bolnikov (1,1% ciklikih), in so se v 2 primerih končale s smrtjo.

Trombocitopenijo (< 100.000 trombocitov/ mm^3) so opazili pri 7,4 % bolnikov in pri 1,8 % ciklikih, s številom trombocitov $\leq 50.000/\text{mm}^3$ pri 0,9 % bolnikov in pri 0,2 % ciklikih. Pri skoraj vseh bolnikih se je stanje popravilo do 22. dneva.

Pri kombiniranem zdravljenju:

Zelo pogosto: nevtropenijo so opazili pri 82,5 % bolnikov in je bila huda (število nevtrofilcev $< 500/\text{mm}^3$) pri 9,8 % bolnikov. V ciklikih, v katerih je bilo možno vrednotenje, je 67,3 % bolnikov imelo manj kot 1.000 nevtrofilcev/ mm^3 , vključno z 2,7 % bolnikov, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/ mm^3 . Stanje se je običajno popolnoma normaliziralo v 7 do 8 dneh.

O anemiji so poročali pri 97,2 % bolnikov (2,1 % s hemoglobinom < 80 g/dl).

Trombocitopenijo (< 100.000 trombocitov/ mm^3) so opazili pri 32,6 % bolnikov in pri 21,8 % ciklikih. Hude trombocitopenije (< 50.000 trombocitov/ mm^3) niso opazili.

Pogosto: o povišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo so poročali pri 3,4% bolnikov in 0,9% ciklikih.

Epizode okužb so se pojavile pri približno 2% bolnikov (0,5% ciklikih) in so bile povezane s hudo nevtropenijo pri približno 2,1% bolnikov (0,5% ciklikih), ter so se končale s smrtjo v 1 primeru.

Zelo redko: v enem primeru so poročali o periferni trombocitopeniji s protitelesi proti trombocitom.

BOLEZNI IMUNSKEGA SISTEMA

Občasno: blage alergijske reakcije.

Redko: anafilaktične/anafilaktoidne reakcije.

BOLEZNI ŽIVČEVJA

Zelo redki: zelo redko so po začetku trženja poročali o prehodnih motnjah govora povezanih z infuzijo irinotekana.

SRČNE BOLEZNI

Redko: hipertenzija med ali po infuziji.

BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASTINALNEGA PROSTORA

Občasno: intersticijska pljučna bolezen, ki se kaže v obliki pljučnih infiltratov. Poročali so o zgodnjih učinkih, kot je dispnea (glejte poglavje 4.4).

BOLEZNI PREBAVIL

Zakasnela driska

Driska (ki se pojavi več kot 24 ur po aplikaciji) je toksični učinek, ki omejuje odmerjanje irinotekana.

Pri monoterapiji:

Zelo pogosto: hudo drisko so opazili pri 20 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladovanje driske. V ciklikih, v katerih je bilo možno vrednotenje, je imelo hudo drisko 14 %. Mediana časa do pojava prvega tekočega blata je 5. dan po infuziji irinotekana.

Pri kombiniranem zdravljenju:

Zelo pogosto: hudo drisko so opazili pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladovanje driske. V ciklikih, v katerih je bilo možno vrednotenje, je imelo hudo drisko 3,9 % .

Občasno: poročali so o primerih psevdomembranskega kolitisa, od katerih je bil eden bakteriološko potrjen (*Clostridium difficile*).

Navzea in bruhanje

Pri monoterapiji:

Zelo pogosto: navzea in bruhanje sta bili hudi pri približno 10 % bolnikov, ki so se zdravili z antiemetiki.

Pri kombinirani terapiji:

Pogosto: opažali so manjšo incidenco hude navzee in bruhanja (2,1 % oziroma 2,8 % bolnikov).

Dehidracija

Pogosto: epizode dehidracije povezane z drisko in/ali bruhanjem.

Občasno: pri bolnikih z epizodami dehidracije povezane z drisko in/ali bruhanjem, so opazili primere ledvične insuficience, hipotenzije ali kardiovaskularne odpovedi.

Druge bolezni prebavil

Pogosto: zaprtje, povezano z irinotekanom in /ali loperamidom, so opažali:

- pri monoterapiji: pri manj kot 10% bolnikov
- pri kombiniranem zdravljenju: pri 3,4% bolnikov

Občasno: zapora črevesa, ileus ali krvavitve v prebavilih.

Redko: kolitis, vključno s tiftitisom, ishemičnim in ulceroznim kolitisom, perforacija črevesa. Z zdravljenjem z irinotekanom so povezani primeri simptomatskega ali asimptomatskega pankreatitisa.

Drugi blagi učinki vključujejo anoreksijo, bolečine v trebuhu in mukozitis.

BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA

Zelo pogosto: reverzibilna alopecija.
Občasno: blage kožne reakcije.

SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE

Zelo pogosto: povišana telesna temperatura brez prisotnosti okužbe in sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 12 % bolnikov, ki so prejeli irinotekan kot samostojno zdravljenje in pri 6,2 % bolnikov, zdravljenih s kombinirano terapijo.

Pogosto: akutni holinergični sindrom: hud, prehodni, akutni holinergični sindrom so opazili pri 9 % bolnikov z monoterapijo in pri 1,4 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje. Glavni znaki so opredeljeni kot zgodnja driska in različni drugi znaki, kot so bolečina v trebuhu, konjunktivitis, rinitis, hipotenzija, vazodilatacija, znojenje, mrzlica, slabo počutje, omotica, motnje vida, mioza, soljenje in povečano slinjenje, ki se pojavijo v prvih 24 urah po infuziji irinotekana. Ti znaki izginejo po dajanju atropina (glejte poglavje 4.4).

Astenija je bila huda pri manj kot 10 % bolnikov, ki so prejeli monoterapijo, in pri 6,2 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje. Vzročna povezava z irinotekanom še ni jasno potrjena.

Povišana telesna temperatura brez prisotnosti okužbe in sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 12 % bolnikov zdravljenih z monoterapijo in 6,2 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje.

Občasno: blage reakcije na mestu infuzije.

BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA

Redko: Poročali so o zgodnjih učinkih, kot so krčenje mišic ali krči in parestezija.

PREISKAVE

Zelo pogosto: Med kombiniranim zdravljenjem so prehodno povečanje (stopnji 1 in 2) serumske ravni SGPT, SGOT, alkalne fosfataze ali bilirubina opazili pri 15 %, 11 %, 11 % in 10 % bolnikov, ob odsotnosti napredujočih metastaz na jetrih.

Pogosto: med monoterapijo so prehodno in blago do zmerno povečanje serumske ravni transaminaz, alkalne fosfataze ali bilirubina opazili pri 9,2 %, 8,1 % oz. 1,8 % bolnikov, ob odsotnosti napredujočih metastaz na jetrih. Prehodno in blago do zmerno povečanje serumske koncentracije kreatinina so opazili pri 7,3 % bolnikov. Med kombiniranim zdravljenjem so opazili prehodno povečanje serumske koncentracije bilirubina stopnje 3 pri 1 % bolnikov. Primerov 4. stopnje ni bilo.

Redko: hipokaliemija in hiponatriemija, največkrat v povezavi z drisko in bruhanjem.

Zelo redko: zvišanje ravni amilaze in/ali lipaze.

NADZOR V OBDOBJU TRŽENJA

INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI

Glivične okužbe^a, virusne okužbe^b

a. npr. pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii*, bronhopulmonalna aspergiloza, sistemska okužba s kandido.

b. npr. herpes zoster, gripa, reaktivacija hepatitisa B, kolitis, ki ga povzroča citomegalovirus.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisani so bili primeri prevelikega odmerjanja (z odmerki do približno dvakrat večjimi od priporočenih terapevtskih odmerkov), ki se lahko končajo s smrtjo. Najpomembnejša opisana neželena učinka sta bila huda nevtropenija in huda driska. Za irinotekan ni znanega antidota. Za preprečitev dehidracije zaradi driske in za zdravljenje morebitnih zapletov z okužbami je treba vpeljati maksimalno podporno zdravljenje.

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 antineoplastično zdravilo, ki deluje kot specifični zaviralec DNK topoizomeraze I. V večini tkiv se s karboksilesterazo presnavlja v SN-38, ki na prečiščeno topoizomerazo I deluje močnejše kot irinotekan in je proti več linijam mišjih in človeških tumorskih celic bolj citotoksičen kot irinotekan. Zavrtje DNK topoizomeraze I z irinotekanom ali SN-38 povzroči poškodbe enojne vijačnice DNK, ki blokirajo replikacijske vilice DNK in so odgovorne za citotoksični učinek. Ugotovili so, da je citotoksično delovanje časovno odvisno in specifično za fazo S.

In vitro je bilo ugotovljeno, da P-glikoprotein MDR ne prepozna pomembno irinotekana in SN-38 in da ta dva delujeta citotoksično proti celičnim linijam, odpornim proti doksorubicinu in vinblastinu.

Poleg tega ima irinotekan *in vivo* široko protitumorsko delovanje proti mišjim tumorskim modelom (pankreatični duktalni adenokarcinom P03, mamarni adenokarcinom MA16/C, adenokarcinoma kolona C38 in C51) in proti človeškim ksenotransplantatom (adenokarcinom kolona Co-4, mamarni adenokarcinom Mx-1, gastrična adenokarcinoma ST-15 in SC-16). Irinotekan deluje tudi proti tumorjem z izraženim P-glikoproteinom MDR (proti vinkristinu in doksorubicinu odporne levkemije P388).

Poleg protitumorskega delovanja je najpomembnejši farmakološki učinek irinotekana inhibicija acetilholinesteraze.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1

Uridindifosfat-glukuronoziltransferaza 1A1 (UGT1A1) sodeluje pri metabolnih inaktivacijah SN-38, aktivnega metabolita irinotekana v neaktivni SN-38 glukuronid (SN-38G). Gen UGT1A1 je zelo polimorfen, zato imajo posamezniki različne presnovne zmogljivosti. Specifična variacija gena UGT1A1, ki vključuje polimorfizem promotorske regije, je variacija UGT1A1*28. Ta variacija in druge prirojene pomanjkljivosti izražanja UGT1A1 (kot Crigler-Najjar in Gilbertov sindrom) so povezane z zmanjšano aktivnostjo tega encima. Podatki iz meta-analize kažejo, da imajo posamezniki s Crigler-Najjar sindromom (tipa 1 in 2) ali tisti, ki imajo homozigotna alela UGT1A1*28 (Gilbertov sindrom), povečano tveganje za hematološko toksičnost (3. in 4. stopnje) po prejetju irinotekana zmernih ali visokih odmerkov (> 150 mg/m²). Povezava med genotipom UGT1A1 in pojavom driske, povzročene z irinotekanom ni bila potrjena.

Bolniki, za katere je znano, da so homozigotni za UGT1A1*28, naj prejmejo običajni začetni odmerek irinotekana. Vendar pa je treba te bolnike spremljati zaradi hematoloških toksičnih učinkov. Pri bolnikih, pri katerih je pri predhodnem zdravljenju prišlo do hematološke toksičnosti, moramo predvideti zmanjšan začetni odmerek irinotekana. Natančno zmanjšanje začetnega odmerka pri tej populaciji bolnikov ni bilo določeno in kakršnekoli nadaljnje prilagoditve odmerka, morajo temeljiti na bolnikovi toleranci do zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Za sedaj še ni na voljo dovolj podatkov za sklepanje o klinični uporabnosti UGT1A1 genotipizacije.

Klinični podatki

Pri kombiniranem zdravljenju prve izbire metastatskega raka debelega črevesa in danke

Pri kombiniranem zdravljenju s folinsko kislino in 5-fluorouracilom

Študijo III. faze so opravili pri 385 predhodno nezdravljenih bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, zdravljenih bodisi po shemi na 2 tedna (glejte poglavje 4.2) ali po tedenski shemi. V 2-tedenski shemi sledi, na 1. dan, aplikaciji irinotekana v odmerku 180 mg/m² na vsaka 2 tedna infuzija folinske kisline (200 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji) in 5-fluorouracila (400 mg/m² v intravenskem bolusu in nato 600 mg/m² v 22-urni intravenski infuziji). Na 2. dan se folinsko kislino in 5-fluorouracil aplicira v enakih odmerkih in po istem razporedu. V tedenski shemi sledi aplikaciji irinotekana v odmerku 80 mg/m², infuzija folinske kisline (500 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji) in nato 5-fluorouracila (2300 mg/m² v 24-urni intravenski infuziji) v teku 6 tednov.

V študiji kombiniranega zdravljenja z obema zgoraj opisanima režimoma so učinkovitost irinotekana ocenili pri 198 zdravljenih bolnikih:

Kombinirano zdravljenje (n=198)		Tedenski režim odmerjanja (n=50)		Režim odmerjanja na vsaka 2 tedna (n=148)	
irinotekan+5FU/FA	5FU/FA	irinotekan +5FU/FA	5FU/FA	irinotekan +5FU/FA	5FU/FA

Delež odziva (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p- vrednost	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana časa do napredovanja (mesece)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p- vrednost	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediana trajanja odziva (mesece)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p- vrednost	NS		p=0,043		NS	
Mediana trajanja odziva in stabilizacije (mesece)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p- vrednost	p<0,001		NS		p=0,003	
Median časa do neuspešnosti zdravljenja (mesece)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p- vrednost	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana preživetja (mesece)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p- vrednost	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU : 5-fluorouracil

FA : folinska kislina

NS : statistično nepomembno

*: po protokolu populacijske analize

V tedenskem režimu je bila incidenca hude driske pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/FA, 44,4 %, in pri bolnikih, zdravljenih samo s 5FU/FA, 25,6 %. Incidenca hude nevtropenije (< 500 nevtrofilcev/mm³) je bila 5,8 % pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/FA, in 2,4 % pri bolnikih, zdravljenih samo s 5FU/FA.

Poleg tega je bila mediana časa do dokončnega poslabšanja stanja zmogljivosti v skupini, ki je prejela kombinacijo z irinotekanom, pomembno daljša kot v skupini, ki je dobivala samo 5FU/FA (p=0,046).

Kakovost življenja so v tej študiji III. faze ocenili z uporabo vprašalnika EORTC QLQ-C30. Čas do dokončnega poslabšanja je bil v skupinah, z zdravljenih z irinotekanom, konstantno daljši. Razvoj celotnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja (*Global Health*

Status/Quality of Life) je bil v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje z irinotekanom, rahlo, čeprav ne pomembno boljši, kar kaže, da je učinkovitost irinotekana v kombiniranem zdravljenju možno doseči brez poslabšanja kakovosti življenja.

V kombiniranem zdravljenju z bevazicumabom

Randomizirano, dvojno slepo klinično preskušanje III. faze z aktivno kontrolo je proučevalo bevazicumab v kombinaciji z IRINOTEKAN/5FU/FA kot zdravljenje prve izbire pri metastatskem karcinomu debelega črevesa ali danke (študija AVF2107g). Dodatek bevazicumaba kombinaciji IRINOTEKAN/5FU/FA je statistično pomembno podaljšal celokupno preživetje. Klinična korist, katere merilo je bilo celokupno preživetje, se je pokazala pri vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov, vključno s tistimi, definiranimi glede na starost, spol, zmogljivostni status, lokacijo primarnega tumorja, število prizadetih organov in trajanje metastatske bolezni. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti za bevazicumab. Rezultati učinkovitosti iz študije AVF2107g so povzeti v spodnji tabeli.

	AVF2107g	
	<u>Krak 1</u> <u>Irinotekan/5FU/FA +</u> <u>+ Placebo</u>	<u>Krak 2</u> <u>Irinotekan/5FU/FA +</u> <u>Avastin^a</u>
<u>Število bolnikov</u>	<u>411</u>	<u>402</u>
<u>Celokupno preživetje</u>		
<u>mediani čas (mesece)</u>	<u>15,6</u>	<u>20,3</u>
<u>95% interval zaupanja</u>	<u>14,29 – 16,99</u>	<u>18,46 – 24,18</u>
<u>razmerje ogroženosti^b</u>		<u>0,660</u>
<u>p-vrednost</u>		<u>0,00004</u>
<u>Preživetje brez napredovanja bolezni</u>		
<u>mediani čas (mesece)</u>	<u>6,2</u>	<u>10,6</u>
<u>razmerje ogroženosti</u>		<u>0,54</u>
<u>p-vrednost</u>		<u>< 0,0001</u>
<u>Celokupna stopnja odziva</u>		
<u>stopnja (%)</u>	<u>34,8</u>	<u>44,8</u>
<u>95% interval zaupanja</u>	<u>30,2 – 39,6</u>	<u>39,9 – 49,8</u>
<u>p-vrednost</u>		<u>0,0036</u>
<u>Trajanje odziva</u>		
<u>mediani čas (mesece)</u>	<u>7,1</u>	<u>10,4</u>
<u>25.–75. percentil (mesece)</u>	<u>4,7 – 11,8</u>	<u>6,7 – 15,0</u>

^a 5 mg/kg vsaka 2 tedna.

^b Relativno glede na kontrolni krak

V kombiniranem zdravljenju s cetuksimabom

EMR 62 202-013: Ta randomizirana študija bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki niso dobivali predhodnega zdravljenja za metastatsko bolezen, je primerjala kombinirano zdravljenje s cetuksimabom in irinotekanom ter infuzijo 5-fluorouracila/folinske kisline (5-FU/FA) (599 bolnikov) z enako kemoterapijo samo (599 bolnikov). Delež bolnikov s tumorji z divjim tipom KRAS je bil v populaciji bolnikov, ocenljivih za KRAS, 64 %. Podatke o učinkovitosti, zbrane v tej študiji, povzema spodnja tabela:

Spremenljivka/statistika	Celotna populacija		Populacija z nemutiranim tipom KRAS	
	Cetuksimab in FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuksimab in FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% IZ)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8;50,9)
p- vrednost	0,0038		0,0025	
PFS				
Razmerje ogroženosti (95% IZ)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p- vrednost	0,0479		0,0167	

IZ = interval zaupanja, FOLFIRI = irinotekan in infuzija 5-FU/FA, ORR = objektivna stopnja odziva (Objective Response Rate; bolniki s popolnim odzivom ali delnim odzivom), PFS (progression-free survival time) = čas preživetja brez napredovanja bolezni

V kombiniranem zdravljenju s kapecitabinom

Podatki randomizirane, kontrolirane študije III. faze (CAIRO) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 1.000 mg/m² za 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom za zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. 820 bolnikov je bilo randomiziranih bodisi na zaporedno (sekvenčno) zdravljenje (n = 410) bodisi na kombinirano zdravljenje (n = 410). Zaporedno zdravljenje je obsegalo zdravljenje prve izbire s kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni), zdravljenje druge izbire z irinotekanom (3.50 mg/m² 1. dan) in zdravljenje tretje izbire s kombinacijo kapecitabina (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan). Kombinirano zdravljenje je obsegalo zdravljenje prve izbire s kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni), kombinirano z irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI) in zdravljenje druge izbire s kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan). Vsi ciklusi zdravljenja so bili uporabljeni v 3-tedenskih presledkih. Z zdravljenjem prve izbire je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni v vključeni („intent-to-treat“) populaciji 5,8 meseca (95 % IZ: 5,1–6,2 meseca) za monoterapijo s kapecitabinom in 7,8 meseca (95 % IZ: 7,0–8,3 meseca) za XELIRI (p = 0,0002).

Podatki vmesne analize multicentrične randomizirane, kontrolirane študije II. faze (AIO KKK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m² za 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom za zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. 115 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom (XELIRI) in bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m² dvakrat na dan dva tedna in nato 7-dnevni premor), irinotekan (200 mg/m² v 30-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v 30- do 90-

minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne); skupno 118 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m² dvakrat na dan dva tedna in nato 7-dnevni premor), oksaliplatin (130 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v 30- do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne). Po 6 mesecih je bilo preživetje brez napredovanja v vključeni („intent-to-treat“) populaciji 80 % (XELIRI in bevacizumab) v primerjavi s 74 % (XELOX in bevacizumab). Skupni delež odziva (popolni odziv in delni odziv) je bil 45 % (XELOX in bevacizumab) v primerjavi s 47 % (XELIRI in bevacizumab).

V monoterapiji za zdravljenje druge izbire metastatskega raka debelega črevesa in danke

Klinične študije II./III. faze so opravili s shemo odmerjanja na 3 tedne pri več kot 980 bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, pri katerih predhodni režim s 5-FU ni bil uspešen. Učinkovitost irinotekana so ocenili pri 765 bolnikih z dokumentiranim napredovanjem ob 5-FU ob vključitvi v študijo:

	III faza					
	Irinotekan v primerjavi s podpornim zdravljenjem			Irinotekan v primerjavi s 5FU		
	Irinotekan n=183	Podporno zdravljenje n=90	p-vrednost	Irinotekan n=127	5FU n=129	p-vrednost
preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih (%)	NA	NA		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
mediano preživetje (mesece)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA : ne pride v poštev

*: statistično pomembna razlika

V študijah II. faze, opravljenih pri 455 bolnikih s shemo odmerjanja na 3 tedne, je bilo preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih 30-odstotno, mediana preživetja pa je bila 9 mesecev. Mediani čas do napredovanja bolezni je bila 18 tednov.

Poleg tega so pri 304 bolnikih opravili neprimerjalne študije II. faze s tedensko shemo z odmerkom 125 mg/m² v 90-minutni intravenski infuziji 4 tedne zapored, čemur je sledil 2-tedenski premor. V teh študijah je bila mediana časa do napredovanja bolezni 17 tednov, mediana preživetja pa 10 mesecev. Varnostni profil v tedenski shemi pri 193 bolnikih z začetnim odmerkom 125 mg/m² je bil podoben kot v shemi na 3 tedne. Mediana časa do pojava prvega tekočega blata je bila 11. dan.

V kombiniranem zdravljenju s cetuksimabom po neuspešnem citotoksičnem zdravljenju, ki je vključevalo irinotekan

Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s cetuksimabom in irinotekanom je bila preskušana v dveh kliničnih študijah. Kombinirano zdravljenje je prejelo skupno 356 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke z izraženim EGRF, pri katerih je bilo citotoksično zdravljenje, ki je vključevalo irinotekan, neuspešno in so imeli Karnofskyjev indeks zmogljivosti najmanj 60, večina teh pa je imela Karnofskyjev indeks zmogljivosti \geq 80.

EMR 62 202-007: Randomizirana študija je primerjala kombinirano zdravljenje s cetuksimabom in irinotekanom (218 bolnikov) z monoterapijo s cetuksimabom (111 bolnikov).

IMCL CP02-9923: Odprta enokračna študija je proučevala kombinirano zdravljenje pri 138 bolnikih.

Podatke o učinkovitosti iz teh študij povzema spodnja tabela:

Študija	N	ORR		DCR		PFS (mesece)		OS (mesece)	
		n (%)	95% IZ	n (%)	95% IZ	Median	95% IZ	Mediana	95% IZ
Cetuksimab+irinotekan									
<u>EMR 62 202-007</u>	<u>218</u>	<u>50</u> <u>(22,9)</u>	<u>17,5</u> <u>29,1</u>	<u>121</u> <u>(55,5)</u>	<u>48,6</u> <u>62,2</u>	<u>4,1</u>	<u>2,8</u> <u>4,3</u>	<u>8,6</u>	<u>7,6; 9,6</u>
<u>IMCLCP02-9923</u>	<u>138</u>	<u>21</u> <u>(15,2)</u>	<u>9,7</u> <u>22,3</u>	<u>84</u> <u>(60,9)</u>	<u>52,2</u> <u>69,1</u>	<u>2,9</u>	<u>2,6</u> <u>4,1</u>	<u>8,4</u>	<u>7,2</u> <u>10,3</u>
Cetuksimab									
<u>EMR 62 202-007</u>	<u>111</u>	<u>12</u> <u>(10,8)</u>	<u>5,7;</u> <u>18,1</u>	<u>36</u> <u>(32,4)</u>	<u>23,9;</u> <u>42,0</u>	<u>1,5</u>	<u>1,4;</u> <u>2,0</u>	<u>6,9</u>	<u>5,6; 9,1</u>

IZ= interval zaupanja, DCR= stopnja nadzora bolezni (bolniki s popolnim odzivom, delnim odzivom ali stabilno boleznijo najmanj 6 tednov), ORR= objektivna stopnja odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom), OS= skupni čas preživetja, PFS= preživetje brez napredovanja bolezni

Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s cetuksimabom in irinotekanom je bila večja kot učinkovitost monoterapije s cetuksimabom glede objektivnega odziva na zdravljenje (ORR), stopnje nadzora bolezni (DCR) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS). Randomizirano preskušanje ni pokazalo nobenih učinkov na skupno preživetje (razmerje tveganja 0,91, $p=0,48$).

Farmakokinetični/farmakodinamični podatki

Izrazitost glavnih toksičnih učinkov irinotekana (npr. levkonevtropenije in driske) je povezana z izpostavljenostjo (AUC) matičnemu zdravilu in presnovku SN-38. V monoterapiji so opazili pomembno korelacijo med hematološkimi neželenimi učinki (zmanjšanjem števila belih krvnih celic in nevtrofilcev v najnižji točki) ali izrazitostjo driske in vrednostima AUC tako irinotekana kot presnovka SN-38.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V študiji I. faze je irinotekan pri 60 bolnikih z režimom odmerjanja 30-minutne intravenske infuzije od 100 do 750 mg/m² na tri tedne pokazal dvofazen ali trifazen profil izločanja.

Povprečni plazemski očistek je bil 15 l/h/m^2 in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) 1.57 l/m^2 . Povprečni plazemski razpolovni čas prve faze trifaznega modela je bil 12 minut, druge faze 2,5 ure in zadnje faze 14,2 ure. SN-38 je pokazal dvofazen profil izločanja s povprečnim razpolovnim časom izločanja v zadnji fazi 13,8 ure. Po koncu infuzije v priporočenem odmerku 350 mg/m^2 sta bili povprečni največji plazemski koncentraciji irinotekana in SN-38 $7,7 \text{ }\mu\text{g/ml}$ in 56 ng/ml , povprečni vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa $34 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ in $451 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$. Pri SN-38 so na splošno opazili veliko variabilnost farmakokinetičnih parametrov med posameznimi bolniki.

Populacijska analiza farmakokinetike irinotekana je bila narejena pri 148 bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, zdravljenih z različnimi odmerki in z različnim režimom v študijah II. faze. Farmakokinetični parametri, ocenjeni s trodelnim modelom, so bili podobni tistim, ki so jih ugotovili v študijah I. faze. Vse študije so pokazale, da izpostavljenost irinotekanu (CPT-11) in SN-38 naraščata sorazmerno z apliciranim odmerkom CPT-11; njuna farmakokinetika je neodvisna od števila predhodnih ciklov in režimov dajanja.

In vitro je bila vezava irinotekana za plazemske beljakovine 65 % in vezava SN-38 približno 95 %. Študije masnega ravnovesja in presnove zdravila, označenega 14C, so pokazale, da se več kot 50 % intravensko apliciranega odmerka irinotekana izloči v nespremenjeni obliki, 33 % z blatom (v glavnem z žolčem) in 22 % v urinu.

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

- Hidroliza s karboksilesterazo v aktivni presnovek SN-38. SN-38 se v glavnem izloča z glukuronidacijo in nato z žolčem in skozi ledvice (manj kot 0,5 % odmerka irinotekana). Glukuronid SN-38 se nato verjetno hidrolizira v črevesu.
- Odprtje zunanega piperidinskega obroča z oksidacijo, odvisno od encimov 3A citokroma P450, ter nastanek APC (derivat aminopentanojske kisline) in NPC (primarni aaminski derivat) (glejte poglavje 4.5).

V plazmi je irinotekan večinoma v nespremenjeni obliki, sledi mu APC, SN-38 glukuronid in SN-38. Samo SN-38 ima pomembno citotoksično delovanje.

Pri bolnikih z bilirubinemijo med 1,5- in 3-kratno ZMN se očistek irinotekana zmanjša za približno 40 %. Pri teh bolnikih je pri odmerku irinotekana 200 mg/m^2 izpostavljenost zdravilu v plazmi primerljiva izpostavljenosti zdravilu, opaženi pri odmerku 350 mg/m^2 pri bolnikih z rakom, ki imajo normalne jetrne parametre.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irinotekan in SN-38 sta se izkazala za mutagena *in vitro* v testu kromosomske aberacije na celicah CHO, *in vivo* pa v mikronukleusnem testu pri miših. Vendar pa sta v Amesovem testu pokazala popolno odsotnost mutagenega potenciala.

Pri podganah, ki so 13 tednov enkrat na teden prejemale odmerek največ 150 mg/m^2 (kar je manj kot polovica priporočenega odmerka pri ljudeh), 91 tednov po zaključku zdravljenja niso ugotovili nobenih z zdravljenjem povezanih tumorjev.

Študije toksičnosti enkratnega odmerka in ponavljajočih se odmerkov irinotekana so izvedli na miših, podganah in psih. Glavni toksični učinki so se pojavili na hematopoetičnem in limfatičnem sistemu. Pri psih so poročali o pozni driski, povezani z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih so opazili tudi alopecijo. Izrazitost teh učinkov je bila odvisna od odmerka in reverzibilna.

Razmnoževanje

Irinotekan je v odmerkih, ki so manjši od terapevtskih odmerkov pri ljudeh, teratogen pri podganah in kuncih. Mladiči podgan, ki so se rodili zdravljnim samicam, so imeli vidne zunanje nenormalnosti in zmanjšano plodnost. Tega niso opazili pri morfološko normalnih mladičih. Opazili so zmanjšano težo posteljice pri brejih podganah in zmanjšanje sposobnosti preživetja ter zvečanje vedenjskih nenormalnosti pri potomcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol E420
mlečna kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH na 3,5)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Zaprte vial
3 leta

Po odprtju
Vsebino vial je treba uporabiti takoj po prvem odprtju vial.

Po redčenju
Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po redčenju. Če se zdravila ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja razredčene raztopine odgovornost uporabnika in običajno niso daljši od 24 ur pri temperaturi 2-8°C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.
Dokazana kemijska in fizikalna stabilnost razredčene raztopine je 28 dni pri 2 – 8 °C, kot tudi pri sobni temperaturi (20 – 25 °C), če je zaščitena pred svetlobo, in 48 ur brez zaščite pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Steklene vial iz rjavega stekla razreda I z gumijastim zamaškom (siv zamašek iz bromobutilne gume, prevlečene s fluoropolimerom), z ali brez zaščitne plastične prevleke (Onco-Safe). "Onco-Safe" ne prihaja v stik z zdravilom in služi za dodatno zaščito med transportom zdravila in s tem za večjo varnost zdravstvenega osebja.
Viale so zapečatenene z zaščitno aluminijasto flip-off zaporko.

Velikosti pakiranja:
40 mg/2 ml: 1 viala, 5 vial, 10 vial

100 mg/5 ml: 1 viala, 5 vial, 10 vial
150 mg/7,5 ml: 1 viala, 5 vial, 10 vial
300 mg/15 ml: 1 viala
500 mg/25 ml: 1 viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje

Tako kot z vsemi antineoplastičnimi zdravili je treba z irinotekanom previdno ravnati. Redčenje zdravila sme izvajati samo ustrezno usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih v zato namenjenih prostorih. Upoštevati je treba vse zaščitne ukrepe za preprečevanje stika s kožo in sluznicami.

Priprava raztopine za infundiranje

Irinotekan koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjen intravenskemu infundiranju samo po predhodnem redčenju v priporočenih topilih, bodisi 9 mg/ml (0,9 %) raztopini natrijevega klorida za infundiranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopini glukoze za infundiranje. V aseptičnih pogojih s kalibrirano injekcijsko brizgo odzemetite iz vial predpisani volumen zdravila Irinotekan Ebewe koncentrat za raztopino za infundiranje in ga injicirajte v 250 ml infuzijsko vrečo ali steklenico. Raztopino za infundiranje je treba temeljito premešati z ročnim vrtenjem.

Če v viali ali pripravljene raztopine opazite kakršne koli delce, morate zdravilo zavreči v skladu s standardnim postopkom za odstranjevanje citotoksičnih snovi.

Zaščitni ukrepi pri pripravi raztopine za infundiranje z irinotekanom

1. Pri pripravi je treba uporabljati zaščitno komoro, zaščitna oblačila in rokavice. Če zaščitna komora ni na voljo, je treba uporabljati zaščitno masko za usta in zaščitna očala.
2. Odprte vsebnike, kot so injekcijske viala in infuzijske steklenice, uporabljene kanile, injekcijske brizge, katetre, cevke in preostanke citostatika obravnavajte kot nevarne snovi in jih odstranite skladno z lokalnimi navodili za ravnanje z NEVARNIMI ODPADKI.
3. V primeru razlitja upoštevajte spodnja navodila:
 - uporabljajte zaščitno obleko
 - razbito steklo je treba zbrati in ga dati v posodo za NEVARNE ODPADKE
 - onesnažene površine je treba ustrezno sprati z obilno količino hladne vode
 - sprane površine je treba nato temeljito obrisati. Sredstva, ki ste jih pri tem uporabljali, morate zavreči skladno z navodili za odstranjevanje NEVARNIH ODPADKOV.
4. Če pride irinotekan v stik s kožo, jo je treba temeljito sprati pod tekočo vodo in nato umiti z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, jo je treba takoj temeljito sprati z vodo. V primeru težav se posvetujte z zdravnikom.
5. Če pride irinotekan v stik z očmi, jih je treba sprati z obilo vode in se takoj posvetovati z oftalmologom.

Odstranjevanje

Vse predmete, ki ste jih uporabili pri pripravi, apliciranju ali, ki so kako drugače prišle v stik z irinotekanom, je treba zavreči skladno z lokalnimi predpisi za ravnanje s citotoksičnimi snovmi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG

Mondseestraße 11, A-4866 Unterach
Avstrija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

H/10/00798/001-011

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

Datum prve odobritve: 31. 03. 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 12. 08. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04. 07. 2018