

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Irinotekanijev klorid Mylan 20 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 2-mililitrska viala vsebuje 40 mg irinotekanijevega klorida trihidrata, kar ustreza 34,66 mg irinotekana.  
Ena 5-mililitrska viala vsebuje 100 mg irinotekanijevega klorida trihidrata, kar ustreza 86,65 mg irinotekana.  
Ena 15-mililitrska viala vsebuje 300 mg irinotekanijevega klorida trihidrata, kar ustreza 259,95 mg irinotekana.

Ena 25-mililitrska viala vsebuje 500 mg irinotekanijevega klorida trihidrata, kar ustreza 433,25 mg irinotekana.

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg irinotekanijevega klorida trihidrata, kar ustreza 17,33 mg irinotekana.

Pomožna snov z znanim učinkom: sorbitol (E420) (45 mg/ml).

**En ml koncentrata v viali vsebuje 0,072 mg natrija.**

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra raztopina

pH koncentrata za raztopino za infundiranje je med 3,0 in 4,0, osmolarnost pa med 265 in 320 mosmol/l.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredujočim rakom debelega črevesa in danke:

- v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinsko kislino pri bolnikih brez predhodne kemoterapije za napredujočo bolezen;
- kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih uveljavljena shema zdravljenja s 5-fluorouracilom ni bila uspešna.

Zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan je v kombinaciji s cetuksimabom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki ima divji tip KRAS s čezmernim izražanjem receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR - '*Epidermal Growth Factor Receptor*'), če bolnik še ni bil zdravljen za metastatsko bolezen ali če je bilo citotoksično zdravljenje, ki je vključevalo irinotekan, neuspešno (glejte poglavje 5.1).

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

Zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan je v kombinaciji s kapecitabinom (z bevacizumabom ali brez njega) indicirano kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za odrasle. Zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan koncentrat za raztopino za infundiranje je treba infundirati v periferno ali centralno veno.

### **Odmerjanje:**

#### Monoterapija (za predhodno zdravljene bolnike):

Priporočeno odmerjanje zdravila Irinotekanijev klorid Mylan je 350 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne v obliki intravenske infuzije, ki traja od 30 do 90 minut (glejte poglavji 6.6 in 4.4).

#### Kombinirano zdravljenje (za bolnike brez predhodnega zdravljenja):

Varnost in učinkovitost irinotekana v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5FU) in folinsko kislino (FA) so ocenjevali pri uporabi po naslednji shemi (glejte poglavje 5.1):

- zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan in 5-fluorouracil/folinska kislina vsaka 2 tedna:  
Priporočeni odmerek zdravila Irinotekanijev klorid Mylan je 180 mg/m<sup>2</sup> vsaka dva tedna v obliki intravenske infuzije, ki traja od 30 do 90 minut in ji sledi infuzija folinske kisline in 5-fluorouracila.

Za odmerjanje in način sočasne uporabe cetuksimaba glejte Povzetek glavnih značilnosti tega zdravila. Običajno se uporablja enak odmerek irinotekana kot v predhodni shemi zdravljenja z irinotekanom. Irinotekana se ne sme uporabiti v manj kot 1 uri po zaključku infundiranja cetuksimaba.

Za odmerjanje in način sočasne uporabe bevacizumaba glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila bevacizumaba.

Za odmerjanje in način sočasne uporabe kapecitabina glejte poglavje 5.1 in ustrezna poglavja Povzetka glavnih značilnosti kapecitabina.

### **Prilagajanje odmerjanja:**

Zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan se sme uporabiti šele po tem, ko si bolnik ustrežno opomore od vseh neželenih učinkov do stopnje 0 ali 1 glede na razvrstitev po poenotenih kriterijih toksičnosti Ameriškega inštituta za raziskave raka (razvrstitev NCI-CTC - *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) in ko v celoti izzveni z zdravljenjem povzročena driska.

Za začetek naslednje infuzije zdravil je treba odmerke irinotekana in 5-fluorouracila, če je potrebno, zmanjšati glede na največjo stopnjo, ki jo je dosegel kateri od neželenih učinkov pri predhodni infuziji. Zdravljenje je treba odložiti za 1 do 2 tedna, da si bolnik lahko opomore od z zdravljenjem povzročenih neželenih učinkov.

Odmerke irinotekana in/ali 5-fluorouracila je treba zmanjšati za 15 % do 20 %, kadar je to potrebno zaradi naslednjih neželenih učinkov:

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

Glede prilagajanja odmerkov cetuksimaba v kombinaciji z irinotekanom se je treba ravnati po Povzetku glavnih značilnosti zdravila cetuksimab.

V primeru kombinacije s kapecitabinom je bolnikom, starim 65 let ali več, skladno z navodili v Povzetku glavnih značilnosti kapecitabina, priporočljivo zmanjšati začetni odmerek kapecitabina na 800 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan. Glejte tudi priporočila za prilagoditev odmerka v primeru kombinirane sheme, ki so navedena v Povzetku glavnih značilnosti kapecitabina.

### **Trajanje zdravljenja:**

Zdravljenje z zdravilom Irinotekanijev klorid Mylan je treba nadaljevati, dokler ne pride do objektivno ugotovljene napredovanja bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov zdravila.

## Posebne skupine bolnikov:

**Okvara jeter:** Monoterapija: Pri bolnikih s stopnjo zmogljivosti (*performance status*)  $\leq 2$  je treba določiti začetni odmerek zdravila Irinotekanijev klorid Mylan glede na koncentracijo bilirubina v krvi (do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti). Pri bolnikih s hiperbilirubinemijo in 50 % podaljšanim protrombinskim časom je očistek irinotekana zmanjšan (glejte poglavje 5.2), zato obstaja povečano tveganje za hematološke toksične učinke. Iz tega razloga je treba pri tej populaciji bolnikov vsak teden pregledati celotno krvno sliko.

- Pri bolnikih s koncentracijo bilirubina do 1,5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti je priporočeni odmerek zdravila Irinotekanijev klorid Mylan 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Pri bolnikih s koncentracijo bilirubina od 1,5 do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti je priporočeni odmerek zdravila Irinotekanijev klorid Mylan 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Bolnikov s koncentracijo bilirubina nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti se ne sme zdraviti z zdravilom Irinotekanijev klorid Mylan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri bolnikih z okvaro jeter ni na voljo podatkov o uporabi zdravila Irinotekanijev klorid Mylan v kombinaciji z drugimi zdravili.

**Okvara ledvic:** Pri bolnikih z okvaro ledvic uporaba zdravila Irinotekanijev klorid Mylan ni priporočljiva, ker pri tej skupini bolnikov niso opravili študij (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

**Starejše osebe:** Specifičnih farmakokinetičnih študij pri starejših osebah niso opravili. Vendar so v tej skupini bolnikov biološke funkcije pogosto zmanjšane, zato je treba odmerke zanje skrbno izbirati. Pri tej skupini bolnikov je potrebno bolj natančno spremljanje (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Irinotekanijev klorid Mylan pri otrocih še nista bili potrjeni. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila je treba upoštevati previdnostne ukrepe.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## 4.3 Kontraindikacije

- kronična vnetna bolezen črevesa in/ali zapora črevesja (glejte poglavje 4.4);
- preobčutljivost na učinkovino ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- dojenje (glejte poglavji 4.6 in 4.4);
- koncentracija bilirubina nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavje 4.4);
- huda depresija kostnega mozga;
- zmogljivostni status po SZO (SZO - *Svetovna Zdravstvena Organizacija*)  $> 2$ ;
- sočasna uporaba izdelkov iz šentjanževke (glejte poglavje 4.5);
- živa oslABLJena cepiva (glejte poglavje 4.5).

Za dodatne kontraindikacije za cetuksimab ali bevacizumab oziroma kapecitabin glejte Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Irinotekanijev klorid Mylan mora biti omejena na oddelke, ki so specializirani za uporabo citotoksične kemoterapije, dajanje zdravila pa mora nadzorovati zdravnik, ki je usposobljen za uporabo kemoterapije pri zdravljenju raka.

Glede na naravo in pogostnost neželenih učinkov je v naslednjih primerih smiselno zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan predpisati šele po presoji razmerja med pričakovanimi koristmi in možnimi tveganji zdravljenja:

- pri bolnikih z dejavnikom tveganja, posebno pri tistih, ki imajo zmogljivostni status po SZO = 2,

- v redkih primerih, v katerih se bolnik po vsej verjetnosti ne bi mogel ravnati po priporočilih za zdravljenje neželenih učinkov (v primeru, da bi bilo ob nastopu pozne driske potrebno takojšnje in dolgotrajno zdravljenje z antidiaroiiki v kombinaciji z velikim vnosom tekočin). Pri takih bolnikih je priporočen natančen nadzor v bolnišnici.

Zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan za uporabo v monoterapiji običajno predpišejo v shemi odmerjanja na 3 tedne. Vendar pri bolnikih, ki morda potrebujejo pogostejše preglede ali pri njih obstaja posebno tveganje za hudo nevtropenijo, velja razmisliti o tedenski shemi odmerjanja (glejte poglavje 5).

### Pozna driska

Bolnike je treba poučiti o tveganju za pozno drisko, do katere lahko pride več kot 24 ur po uporabi zdravila Irinotekanijev klorid Mylan in kadar koli do naslednjega ciklusa. Pri uporabi v monoterapiji je bil mediani čas do prvega tekočega odvajanja blata 5 dni po infuziji zdravila Irinotekanijev klorid Mylan. Bolniki morajo o nastopu driske hitro obvestiti zdravnika in takoj začeti z ustreznim zdravljenjem.

Večje tveganje za drisko je prisotno pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z obsevanjem trebuha ali medenice, pri tistih, z izhodiščno hiperlevkocitozo, pri bolnikih s stanjem zmogljivosti po SZO  $\geq 2$  in pri ženskah. Če driska ni ustrezno zdravljena, lahko ogroža življenje bolnika, posebno če ima bolnik istočasno tudi nevtropenijo.

Takoj, ko začne odvajati tekoče blato, mora bolnik začeti s pitjem velikih količin napitkov z elektroliti in takoj začeti z jemanjem ustreznih antidiaroiikov. Ta zdravila mu predpišejo na oddelku, kjer so mu dali zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan. Bolnik mora predpisana zdravila prejeti ob odpustu iz bolnišnice, tako da lahko začne z zdravljenjem takoj, ko nastopi driska. Poleg tega mora bolnik o nastopu driske obvestiti zdravnika oziroma oddelek, kjer so mu dali zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan.

Trenutno priporočen antidiaroiik je loperamid v velikih odmerkih (4 mg pri prvem vnosu in nato 2 mg vsaki 2 uri). Z zdravljenjem mora bolnik brez sprememb v odmerjanju nadaljevati še 12 ur po zadnjem odvajanju tekočega blata. Loperamida v takih odmerkih v nobenem primeru ne sme jemati več kot 48 zaporednih ur zaradi tveganja za paralitični ileus, niti ga ne sme jemati manj kot 12 ur.

Če ima bolnik poleg driske tudi hudo nevtropenijo (število nevtrofilnih granulocitov  $< 500$  celic/mm<sup>3</sup>), mora poleg zdravljenja z antidiaroiikom profilaktično jemati še antibiotik širokega spektra.

V naslednjih primerih je poleg zdravljenja z antibiotiki za obvladovanje driske priporočeno tudi bolnišnično zdravljenje:

- driska v povezavi s povišano telesno temperaturo,
- huda driska (pri kateri je potrebno intravensko nadomeščanje tekočin),
- driska, ki vztraja več kot 48 ur po začetku zdravljenja z velikimi odmerki loperamida.

Loperamida se ne sme dajati profilaktično niti bolnikom, ki so že imeli pozno drisko pri predhodnih ciklikih.

Za bolnike, ki so imeli hudo drisko, je pri naslednjih ciklikih priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

### Hematologija

V kliničnih študijah je bila pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z obsevanjem trebuha ali medenice, pogostnost nevtropenije stopnje 3 ali 4 glede na razvrstitev po poenoteni kriterijih toksičnosti Ameriškega inštituta za raziskave raka, značilno večja kot pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z obsevanjem. Bolniki s celokupnimi vrednostmi bilirubina 1,0 mg/dl ali več, so imeli značilno večjo verjetnost za pojav nevtropenije stopnje 3 ali 4 po prvem ciklu, kot tisti, ki so imeli vrednosti nižje od 1,0 mg/dl.

V času zdravljenja z zdravilom Irinotekanijev klorid Mylan je priporočeno tedensko spremljanje celotne krvne slike. Bolniki morajo vedeti, da obstaja tveganje za nevtropenijo, in poznati pomen zvišane telesne temperature. Febrilno nevtropenijo (telesno temperaturo  $> 38$  °C in število nevtrofilnih granulocitov  $\leq 1.000$  celic/mm<sup>3</sup>) je treba urgentno zdraviti v bolnišnici z antibiotiki širokega spektra intravensko.

Za bolnike, ki so imeli hude hematološke neželene učinke, je pri naslednji uporabi priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo drisko obstaja povečano tveganje za okužbe in hematološke toksične učinke. Pri bolnikih s hudo drisko je treba pregledati celotno krvno sliko.

### **Okvara jeter**

Pred začetkom kemoterapije in pred vsakim ciklusom je treba pregledati teste jetrne funkcije.

Pri bolnikih s koncentracijo bilirubina med 1,5-kratno in 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti je treba zaradi zmanjšane očistka irinotekana (glejte poglavje 5.2) in zato povečanega tveganja za hematotoksičnost zdravila v tej skupini bolnikov tedensko pregledovati celotno krvno sliko. Za bolnike s koncentracijo bilirubina nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavje 4.3).

### **Navzea in bruhanje**

Pred vsakim zdravljenjem z zdravilom Irinotekanijev klorid Mylan je priporočeno profilaktično zdravljenje z antiemetiki. Pogosto so poročali o navzei in bruhanju. Bolnike, pri katerih je bruhanje povezano s pozno drisko, je treba čimprej sprejeti na zdravljenje v bolnišnico.

### **Akutni holinergični sindrom**

Če pride do akutnega holinergičnega sindroma (ki je opredeljen kot zgodnja driska z različnimi drugimi znaki in simptomi, kot so znojenje, krči v trebuhu, mioza in slinjenje), je treba bolniku dati atropinijev sulfat (0,25 mg subkutano), če ni klinično kontraindiciran (glejte poglavje 4.8).

Simptome lahko opazimo med infundiranjem ali kmalu po infundiranju irinotekana, zato menijo, da so simptomi povezani z antiholinergično aktivnostjo osnovne spojine irinotekana. Pojavljanje simptomov se pogosteje pričakuje pri večjih odmerkih irinotekana.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z astmo. Za bolnike, pri katerih pride od akutnega in hudega holinergičnega sindroma, je pri naslednjih odmerkih zdravila Irinotekanijev klorid Mylan priporočena profilaktična uporaba atropinijevega sulfata.

### **Bolezni dihal**

Med zdravljenjem z irinotekanom občasno pride do intersticijske bolezni pljuč, ki se kaže s pljučnimi infiltrati. Intersticijska bolezen pljuč je lahko smrtna. Med dejavniki tveganja, ki so lahko povezani z razvojem intersticijske bolezni pljuč, so uporaba zdravil s toksičnimi učinki na pljuča, radioterapija in uporaba rastnih dejavnikov (CSF - '*Colony stimulating factors*'). Bolnike z dejavniki tveganja je treba pred začetkom zdravljenja z irinotekanom in med zdravljenjem z njim skrbno spremljati glede respiratornih simptomov.

### **Ekstravazacija**

Čeprav irinotekan ni znan kot vezikant, je v izogib ekstravazaciji pri uporabi potrebna previdnost, priporočljivo pa je opazovati mesto infundiranja za morebiten pojav znakov vnetja. V kolikor se pojavi ekstravazacija, je potrebo mesto injiciranja sprati z vodo, priporočljiva pa je tudi uporaba ledu.

### **Starejše osebe**

Pri starejših bolnikih so biološke funkcije pogosto zmanjšane, še posebno delovanje jeter, zato je pri izbiranju odmerkov zdravila Irinotekanijev klorid Mylan v tej populaciji potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

### **Kronična vnetna bolezen črevesja in/ali zapora črevesja**

Bolnikov se ne sme zdraviti z zdravilom Irinotekanijev klorid Mylan, dokler zapora črevesa ni odpravljena (glejte poglavje 4.3).

### **Okvara ledvic**

Opazili so povečane vrednosti kreatinina v serumu in dušika iz sečnine v krvi. Poročali so o posameznih primerih akutne odpovedi ledvic. Ti dogodki se običajno pripisujejo zapletom zaradi okužbe ali dehidraciji, povezani s slabostjo, bruhanjem ali drisko. V redkih primerih so poročali o motnji delovanja ledvic zaradi sindroma lize tumorja.

### **Zdravljenje z obsevanjem**

Po dajanju irinotekana je pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z obsevanjem trebuha ali medenice, povečano tveganje za mielosupresijo. Zdravniki morajo biti previdni pri zdravljenju bolnikov, kjer je zdravljenje z obsevanjem vključevalo obsežno področje (npr. > 25 % obsevanega kostnega mozga v zadnjih 6 tednih pred začetkom zdravljenja z irinotekanom). V tej populaciji bo morda potrebno prilagajanje odmerkov (glejte poglavje 4.2).

### **Srčne bolezni**

Po zdravljenju z irinotekanom so pretežno pri bolnikih s predhodnimi okvarami srca, ostalimi dejavniki tveganja za srčne bolezni ali predhodnim citotoksičnim zdravljenjem, opazili miokardne ishemične dogodke (glejte poglavje 4.8).

Bolnike z znanimi dejavniki tveganja je potrebno skrbno nadzorovati in po potrebi izvesti ustrezne ukrepe za zmanjšanje vseh spremenljivih dejavnikov tveganja (t.j. kajenje, hipertenzija, hiperlipidemija).

### **Žilne bolezni**

Irinotekan je bil redko povezan s trombemboličnimi dogodki (pljučna embolija, venska tromboza in arterijska trombembolija) pri bolnikih, kjer je bilo poleg predhodne novotvorbe prisotnih več dejavnikov tveganja.

### **Drugo**

Sočasna uporaba irinotekana z močnim zaviralcem (npr. ketokonazol) ali induktorjem (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, apalutamid) CYP3A4 lahko spremeni presnovo irinotekana in se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, pri katerih je v povezavi z drisko in/ali bruhanjem ali s sepso prišlo do dehidracije, so opisovali redke primere ledvične insuficience, hipotenzije in odpovedi krvnega obtoka.

### Kontracepcija pri ženskah v rodnem obdobju /moških

Zaradi potencialne genotoksičnosti je ženskim bolnicam v rodnem obdobju nujno svetovati uporabo visoko učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in 6 mesecev po uporabi zadnjega odmerka irinotekana.

Zaradi potencialne genotoksičnosti je moškim bolnikom, ki imajo ženske partnerice v rodnem obdobju, nujno svetovati uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in 3 mesece po uporabi zadnjega odmerka irinotekana (glejte poglavje 4.6).

### Dojenje

Zaradi možnosti za neželene učinke pri dojenih otrocih je treba dojenje v času zdravljenja z zdravilom Irinotekanijev klorid Mylan prekiniti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### Zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan vsebuje sorbitol (E420) in natrij

To zdravilo vsebuje sorbitol (glejte poglavje 2). Sorbitol je vir fruktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila, razen če je to nujno potrebno.

Dojenčki in mlajši otroci (do 2. leta starosti) morda še nimajo diagnosticirane dedne intolerance za fruktozo. Zdravila (ki vsebujejo sorbitol/fruktozo), ki se dajejo intravensko, lahko ogrožajo življenje in morajo biti kontraindicirana v tej populaciji, razen če je to nujno klinično potrebno in alternative ni na voljo.

Pri vsakem bolniku je treba vzeti natančno anamnezo glede simptomov dedne intolerance za fruktozo, preden dobi to zdravilo.

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

#### Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1

Bolniki, ki slabo presnavljajo UGT1A1, kot so bolniki z Gilbertovim sindromom (npr. homozigotni za različici UGT1A1\*28 ali \*6), imajo povečano tveganje za hudo nevtropenijo in drisko po zdravljenju z irinotekanom. To tveganje se povečuje z velikostjo odmerka.

Čprav natančno zmanjšanje začetnega odmerka ni bilo ugotovljeno, je treba pri bolnikih, ki slabo presnavljajo UGT1A1, zlasti pri bolnikih z odmerkom >180 mg/m<sup>2</sup> in pri šibkih bolnikih, premisliti o zmanjšanju začetnega odmerka. Pretehtati je treba ustrezne klinične smernice za priporočene odmerke v tej populaciji bolnikov. Naslednje odmerke se lahko poveča glede na individualno bolnikovo prenašanje zdravljenja.

Za identifikacijo bolnikov s povečanim tveganjem za hudo nevtropenijo in drisko se lahko uporabi genotipizacija UGT1A1, vendar pa je klinična uporabnost genotipizacije pred zdravljenjem negotova, ker polimorfizem UGT1A1 ne upošteva vseh toksičnosti, ki so jih opazili pri zdravljenju z irinotekanom (glejte poglavje 5.2).

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

*Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)*

**Šentjanževka:** Zmanjšanje plazemskih ravni aktivnega presnovka irinotekana, SN-38. V majhni farmakokinetični študiji (n=5), v kateri so irinotekan v odmerku 350 mg/m<sup>2</sup> dajali sočasno s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) v odmerku 900 mg, so opazili 42 % zmanjšanje koncentracij aktivnega presnovka irinotekana, SN-38, v plazmi. Iz tega razloga se šentjanževke ne sme uporabljati skupaj z irinotekanom (glejte poglavje 4.3).

**Ziva oslABLJena cepiva (npr. cepivo proti rumeni mrzlici):** Tveganje za generalizirano reakcijo na cepivo, možno smrtno. Sočasna uporaba je kontraindicirana med zdravljenjem z irinotekanom in še 6 mesecev po prekinitvi kemoterapije. Mrtva ali inaktivirana cepiva se lahko uporabijo; vendar pa je odziv na taka cepiva lahko zmanjšan.

*Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4)*

Sočasno dajanje irinotekana z močnimi zaviralci ali induktorji citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko spremeni presnovo irinotekana in se mu je treba izogibati (glejte poglavje 4.4):

**Zdravila, ki so močni induktorji CYP3A4 in/ali UGT1A1** (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ali apalutamid):

Tveganje za zmanjšano izpostavljenost irinotekanu, SN-38 in SN-38 glukuronidu ter zmanjšani farmakodinamični učinki. Mnoge študije so pokazale, da sočasno dajanje antikonvulzivnih zdravil, ki inducirajo CYP3A4, vodi do zmanjšane izpostavljenosti irinotekanu, SN-38 in SN-38 glukuronidu in do zmanjšanih farmakodinamičnih učinkov. Učinki takih antikonvulzivnih zdravil so se odražali z zmanjšanjem AUC SN-38 in SN-38G za 50 % ali več. Poleg indukcije encimov CYP3A4 lahko pri zmanjšanju izpostavljenosti irinotekanu in njegovih presnovkov igra vlogo tudi povečana glukuronidacija in povečano izločanje preko žolča. Dodatno pri fenitoinu: Tveganje za poslabšanje konvulzij zaradi zmanjšanja absorpcije fenitoina v prebavilih zaradi citotoksičnih zdravil.

**Močni zaviralci CYP3A4** (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, zaviralci proteaz, klaritromicin, eritromicin, telitromicin):

Študija je pokazala, da je sočasno dajanje ketokonazola povzročilo zmanjšanje AUC APC za 87 % in povečanje AUC SN-38 za 109 % v primerjavi z dajanjem samega irinotekana.

**Zaviralci UGT1A1** (npr. atazanavir, ketokonazol, regorafenib):

Tveganje za povečano sistemsko izpostavljenost SN-38, aktivnemu presnovku irinotekana. Zdravniki morajo to upoštevati, če se kombinaciji ne da izogniti.

**Drugi zaviralci CYP3A4** (npr. krizotinib, idelalizib):

Tveganje za povečano toksičnost irinotekana zaradi zmanjšanja presnove irinotekana zaradi krizotiniba ali idelaliziba.

#### *Previdnost pri uporabi*

**Antagonisti vitamina K:** Povečano tveganje za krvavitve in trombotične dogodke pri tumorskih boleznih. Če je indiciran antagonist vitamina K, je potrebno pogostejše spremljanje INR (International Normalised Ratio).

*Sočasna uporaba je možna*

**Imunodepresivna zdravila** (npr. ciklosporin, takrolimus): Povečana imunosupresija s tveganjem za limfoproliferacijo.

**Blokatorji živčno-mišičnega prenosa:** Medsebojnega delovanja med irinotekanom in blokatorji živčno-mišičnega prenosa ne moremo izključiti. Ker ima irinotekan antiholinesterazno delovanje, lahko zdravila z antiholinesteraznim delovanjem podaljšajo učinek živčno-mišične blokade suksametonija in živčno-mišična blokada nedepolarizirajočih zdravil se lahko izniči.

#### *Druge kombinacije*

**5-fluorouracil/folinska kislina:** Sočasna uporaba 5-fluorouracila/folinske kisline v kombiniranem režimu ne spremeni farmakokinetike irinotekana.

**Bevacizumab:** Rezultati študije, namenjene preučevanju medsebojnega delovanja učinkovin, niso pokazali pomembnega vpliva bevacizumaba na farmakokinetiko irinotekana ali njegovega aktivnega presnovka SN-38. Vendar pa povečanja toksičnosti zaradi njihovih farmakoloških lastnosti ni mogoče izključiti.

**Cetuximab:** Ni dokazov, da bi cetuximab vplival na varnostni profil irinotekana ali obratno.

**Zdravila z delovanjem na novotvorbe (vključno s flucitozinom kot predzdravilom 5-fluorouracila)**

Neželeni učinki irinotekana, kot je mielosupresija, se lahko poslabšajo zaradi drugih zdravil z delovanjem na novotvorbe, ki imajo podoben profil neželenih učinkov.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

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

Zaradi potencialne genotoksičnosti je ženskim bolnicam v rodnem obdobju nujno svetovati uporabo visoko učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po uporabi zadnjega odmerka irinotekana (glejte poglavje 4.4).

Zaradi potencialne genotoksičnosti je moškim bolnikom, ki imajo ženske partnerice v rodnem obdobju, nujno svetovati uporabo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in do 3 mesece po uporabi zadnjega odmerka irinotekana (glejte poglavje 4.4).

### Nosečnost

O uporabi irinotekana pri nosečnicah ni podatkov.

Pri živalih je irinotekan dokazano embriotoksičen in teratogen. Zato se zdravila Irinotekanijev klorid Mylan v nosečnosti ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Ženske v rodnem obdobju ne smejo začeti z irinotekanom, dokler nosečnost ni izključena. Če kateri koli izmed partnerjev prejema irinotekan, se je treba izogniti zanositvi.

### Dojenje



S <sup>14</sup>C označen irinotekan so zasledili v mleku podgan v laktaciji. Ni znano, ali se irinotekan izloča v materino mleko pri človeku. Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov pri dojenčku je treba med zdravljenjem z irinotekanom dojenje prekiniti (glejte poglavje 4.3 in 4.6).

#### Plodnost

Podatkov o učinku irinotekana na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Dokumentirani pa so podatki o neželenih učinkih irinotekana na plodnost mladičev pri živalih (glejte poglavje 5.3). Pred začetkom zdravljenja z irinotekanom je bolnikom nujno svetovati shranjevanje spolnih celic.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na možnost, da 24 ur po uporabi zdravila Irinotekanijev klorid Mylan lahko pride do omotičnosti ali motenj vida, in jim svetovati, naj v primeru navedenih simptomov ne vozijo oziroma ne upravljajo strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

### **KLINIČNE ŠTUDIJE**

Podatki o neželenih učinkih so bili zbrani iz obširnih študij metastatskega raka debelega črevesa in danke, pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je prikazana v spodnji preglednici. Neželeni učinki za ostale indikacije so podobni kot za raka debelega črevesa in danke.

Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 1/10$ ) irinotekana, ki omejujejo odmerjanje, so pozna driska (pojavi se več kot 24 urah po dajanju) in boleznj krvi, ki vključujejo nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo.

Nevtropenija je toksični učinek, zaradi katerega je treba omejiti odmerjanje. Nevtropenija je bila reverzibilna in ni bila kumulativna, mediani čas do najnižjega števila nevtrofilcev je bil 8 dni po uporabi zdravila bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji.

Zelo pogosto so opazili hud prehodni akutni holinergični sindrom.

Glavni ugotovljeni simptomi so bili zgodnja driska in različni drugi simptomi, kot je bolečina v trebuhu, potenje, mioza in povečano slinjenje, ki so se pojavili med infundiranjem ali več kot 24 ur po infundiranju irinotekana. Po dajanju atropina so simptomi izzveneli (glejte poglavje 4.4).

#### **MONOTERAPIJA**

Naslednje neželene učinke, za katere ocenjujejo, da bi lahko bili oziroma so verjetno povezani z uporabo irinotekana, so opisovali pri 765 bolnikih, ki so prejeli priporočeni odmerek 350 mg/m<sup>2</sup> v monoterapiji. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki naštetni po padajoči resnosti. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena takole: 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  $<1/1.000$ ) in zelo redki ( $<1/10.000$ ).

<b>Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju z irinotekanom v monoterapiji (po shemi odmerjanja 350 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne)</b>		
<b>MedDRA razvrstitev po organskih sistemih</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	nevtropenija anemija
	pogosti	trombocitopenija febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	zelo pogosti	holinergični sindrom
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska bruhanje navzea bolečine v trebuhu

	pogosti	zaprtje
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija (reverzibilna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	vnetje sluznice zvišana telesna temperatura astenija
Preiskave	pogosti	povišane vrednosti kreatinina v krvi povišane vrednosti transaminaz (AL transaminaze in AS transaminaze) povišane vrednosti bilirubina povišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi

### Opis izbranih neželenih učinkov (monoterapija)

**Hudo drisko** so opazili pri 20 % bolnikov, ki so se ravnali po priporočilih za obvladovanje driske. V ciklusih, ki so bili primerni za oceno, je imelo hudo drisko 14 % bolnikov. Mediani čas do prvega tekočega odvajanja blata je bil 5 dni po infuziji irinotekana.

**Navzea in bruhanje** sta se v hudi obliki pojavila pri približno 10 % bolnikov, ki so prejeli antiemetike.

**Zaprtje** so opazili pri manj kot 10 % bolnikov.

**Nevtropenijo** so opazili pri 78,7 % bolnikov, pri 22,6 % bolnikov je bila izražena v hudi obliki (število nevtrofilcev < 500 celic/mm<sup>3</sup>). V ciklusih, ki so bili primerni za oceno, je imelo 18 % zmanjšano število nevtrofilcev < 1.000 celic/mm<sup>3</sup>, vključno s 7,6 % z zmanjšanim številom nevtrofilcev < 500 celic/mm<sup>3</sup>. Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo do 22. dneva.

O **povišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo** so poročali pri 6,2 % bolnikov in pri 1,7 % ciklusov. Do okužb je prišlo pri približno 10,3 % bolnikov (pri 2,5 % ciklusov), s hudo nevtropenijo so bile povezane pri približno 5,3 % bolnikov (pri 1,1 % ciklusov), v 2 primerih je okužba povzročila smrt.

**Anemijo** so opisovali pri približno 58,7 % bolnikov (s koncentracijo hemoglobina < 8 g/dl pri 8 % in s koncentracijo hemoglobina < 6,5 g/dl pri 0,9 % bolnikov).

**Trombocitopenijo** (< 100.000 celic/mm<sup>3</sup>) so opazili pri 7,4 % bolnikov in 1,8 % ciklusov, pri tem je bilo število trombocitov zmanjšano ≤ 50.000 celic/mm<sup>3</sup> pri 0,9 % bolnikov in 0,2 % ciklusov.

Pri skoraj vseh bolnikih se je stanje popravilo do 22. dneva.

Hudo prehodno obliko **akutnega holinergičnega sindroma** so opazili pri 9 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo.

Do hude oblike **astenije** je prišlo pri manj kot 10 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo. Vzročna povezava z irinotekanom še ni jasno potrjena.

**Povišana telesna temperatura** brez okužbe in sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 12 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo.

### Laboratorijske preiskave

Pri monoterapiji so pri bolnikih, ki niso imeli napredujočih metastaz v jetrih, opazili prehodna blaga do zmerna zvečanja koncentracij transaminaz (pri 9,2 % bolnikov), alkalne fosfataze (pri 8,1 % bolnikov) ali bilirubina v serumu (pri 1,8 % bolnikov).

Prehodna blaga do zmerna zvečanja koncentracij kreatinina v serumu so opazili pri 7,3 % bolnikov.

### KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE

Neželeni učinki, ki so opisani v tem poglavju, se nanašajo na irinotekan.

Ni podatkov, da cetuksimab vpliva na varnostni profil irinotekana in obratno. Pri uporabi kombinacije s cetuksimabom pride dodatno do neželenih učinkov, ki so pričakovani pri uporabi cetuksimaba (na primer do akneiformnega izpuščaja v 88 %). Za informacije o neželenih učinkih irinotekana v kombinaciji s cetuksimabom glejte tudi njuna povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Med zdravljenjem s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom so poleg neželenih učinkov, opisanih med monoterapijo s kapecitabinom, zabeležili naslednje neželene učinke ali pa so jih zabeležili z večjo pogostostjo kot med monoterapijo s kapecitabinom: *Zelo pogosti neželeni učinki vseh stopenj:*

tromboza/embolija. *Pogosti neželeni učinki vseh stopenj:* preobčutljivostna reakcija, ishemija srca/srčni infarkt. *Pogosti neželeni učinki 3. in 4. stopnje:* febrilna nevtropenija. Za celotne informacije o neželenih učinkih kapecitabina glejte povzetek glavnih značilnosti kapecitabina.

Med zdravljenjem s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom so poleg neželenih učinkov, opisanih med monoterapijo s kapecitabinom, zabeležili naslednje neželene učinke 3. in 4. stopnje ali pa so jih zabeležili z večjo pogostnostjo kot med monoterapijo s kapecitabinom: *Pogosti neželeni učinki 3. in 4. stopnje:* nevtropenija, tromboza/embolija, hipertenzija in ishemija srca/srčni infarkt. Za celotne informacije o neželenih učinkih kapecitabina in bevacizumaba glejte povzetka glavnih značilnosti kapecitabina in bevacizumaba.

Hipertenzija 3. stopnje je bilo glavno pomembno tveganje pri dodajanju bevacizumaba k bolusu irinotekana/5-fluorouracila/FA. S tem režimom so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo bolus irinotekana/5-fluorouracila/FA opazili majhno povečanje stopnje  $\frac{3}{4}$  s kemoterapijo povezanih neželenih učinkov kot so driska, levkopenija. Za druge informacije o neželenih učinkih, povezanih s kombiniranim zdravljenjem z bevacizumabom, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bevacizumab.

Irinotekan so preučevali v kombinaciji s 5-fluorouracilom in FA pri zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke.

Podatki o varnosti za neželene učinke iz kliničnih študij kažejo, da se zelo pogosto opaženi neželeni učinki 3. ali 4. stopnje po NCI (*NCI - National Center Institute*) oceni, ki so morebiti ali verjetno povezani, pojavijo pri boleznih krvi in limfatičnega sistema, boleznih prebavil in boleznih kože in podkožja po MedDRA podatkovni bazi glede na organske sisteme.

O naslednjih neželenih učinkih, za katere ocenjujejo, da bi lahko bili oziroma so verjetno povezani z uporabo irinotekana, so poročali pri 145 bolnikih, ki so prejeli irinotekan v kombinaciji s 5-fluorouracilom/folinso kislino s shemo odmerjanja enkrat na 2 tedna v priporočenem odmerku 180 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Neželeni učinki, o katerih so poročali pri kombiniranem zdravljenju z irinotekanom (po shemi odmerjanja 180 mg/m<sup>2</sup> vsaka 2 tedna)</b>		
<b>MedDRA razvrstitev glede na organske sisteme</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija nevtropenija anemija
	pogosti	febrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	zelo pogosti	holinergični sindrom
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska bruhanje navzea
	pogosti	bolečine v trebuhu zaprtje
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija (reverzibilna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	vnetje sluznice astenija
	pogosti	zvišana telesna temperatura
Preiskave	zelo pogosti	povečane vrednosti transaminaz (AL transaminaze in AS transaminaze) povečane vrednosti bilirubina povečane vrednosti alkalne fosfataze v krvi

#### **Opis izbranih neželenih učinkov (kombinirano zdravljenje)**

**Hudo drisko** so opazali pri 13,1 % bolnikov, ki so se ravnali po priporočilih za obvladovanje driske. Od vseh ciklusov, ki so primerni za oceno, je do hude driske prišlo v 3,9 %.

Opazali so manjšo pogostnost hude **navzee** (pri 2,1 % bolnikov) in **bruhanja** (pri 2,8 % bolnikov).

**Zaprtje** povezano z uporabo irinotekana in/ali loperamida so opazali pri 3,4 % bolnikov.

**Nevtropenijo** so opazali pri 82,5 % bolnikov, pri 9,8 % bolnikov je bila izražena v hudi obliki (število nevtrofilcev < 500 celic/mm<sup>3</sup>). V ciklusih, ki so bili primerni za oceno, je pri 67,3 % prišlo do zmanjšanja števila nevtrofilcev < 1.000 celic/mm<sup>3</sup>, vključno z 2,7 % ciklusov z zmanjšanjem števila nevtrofilcev < 500 celic/mm<sup>3</sup>. Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo v 7 – 8. dneh.

O **povišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo** so poročali pri 3,4 % bolnikov in pri 0,9 % ciklusov. Do okužb je prišlo pri približno 2 % bolnikov (pri 0,5 % ciklusov), s hudo nevtropenijo so bile povezane pri približno 2,1 % bolnikov (pri 0,5 % ciklusov), v 1 primeru je okužba povzročila smrt.

**Anemijo** so opisovali pri približno 97,2 % bolnikov (s koncentracijo hemoglobina < 8 g/dl pri 2,1 % bolnikov).

**Trombocitopenijo** (< 100.000 celic/mm<sup>3</sup>) so opazali pri 32,6 % bolnikov in 21,8 % ciklusov, pri tem pa niso opazili primerov bolnikov s hudo obliko trombocitopenije (≤ 50.000 celic/mm<sup>3</sup>).

### Akutni holinergični sindrom

Hudo prehodno obliko **akutnega holinergičnega sindroma** so opazali pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih s kombinirano terapijo.

Do hude oblike **astenije** je prišlo pri 6,2 % bolnikov, zdravljenih s kombinirano terapijo. Vzročna povezava z zdravilom Irinotekanijev klorid Mylan še ni jasno potrjena.

**Povišana telesna temperatura brez okužbe** in sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 6,2 % bolnikov, zdravljenih s kombiniranim zdravljenjem.

### Laboratorijske preiskave

Pri kombiniranem zdravljenju so pri bolnikih, ki niso imeli napredujočih metastaz v jetrih, opazali prehodna zvečanja koncentracij v serumu stopnje 1 in stopnje 2) za AL transaminaze (pri 15 % bolnikov), AS transaminaze (pri 11 % bolnikov), alkalne fosfataze (pri 11 % bolnikov) ali bilirubina (10 % bolnikov).

Prehodna zvečanja koncentracij stopnje 3 so opazali za AL transaminaze (pri 0 % bolnikov), AS transaminaze (pri 0 % bolnikov), alkalne fosfataze (pri 0 % bolnikov) ali bilirubina (1 % bolnikov). Zvečanje koncentracij stopnje 4 niso opazali.

Zvišane vrednosti amilaze in/ali lipaze so bile opažene redko.

Opisani so bili redki primeri hipokaliemije in hiponatriemije, večinoma povezane z drisko in bruhanjem.

## DRUGI NEŽELENI UČINKI, POROČANI IZ KLINIČNIH ŠTUDIJ, S TEDENSKIM ODMERJANJEM IRINOTEKANA

Naslednji neželeni učinki, o katerih so dodatno poročali iz kliničnih študij z irinotekanom: bolečina, sepsa, rektalne bolezni, gastrointestinalna monilija (glivična okužba, ki jo povzroča gliva *Candida*), hipomagneziemija, izpuščaji, kožni znaki, nenormalna hoja, zmedenost, glavobol, sinkopa, vročinski oblivi, bradikardija, okužbe urinarnega trakta, bolečine v prsih, povečane GGTP (*gama-glutamyl transferaze*), ekstravazacija in sindrom lize tumorja, kardiovaskularne bolezni (angina pectoris, zastoj srca, miokardni infarkt, miokardna ishemija, periferna žilna bolezen, žilna bolezen) in tromboembolični učinki (arterijska tromboza, možganska kap, cerebrovaskularni dogodek, globoki tromboflebitis, embolus spodnjih okončin, pljučni embolus, tromboflebitis, tromboza in nenadna smrt (glejte poglavje 4.4).

### SPREMLJANJE V OBDOBJU TRŽENJA ZDRAVILA

Pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov iz spremljanja v obdobju trženja zdravila niso znane (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče določiti).

MedDRA razvrstitev po organskih sistemih	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	<ul style="list-style-type: none"> <li>pseudomembranski kolitis, med katerimi je bil en bakteriološko potrjen (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>sepsa</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glivične okužbe <sup>a</sup></li> <li>• virusne okužbe <sup>b</sup></li> </ul>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• periferna trombocitopenija z antiagregacijskimi protitelesi</li> </ul>
Bolezni imunskega sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preobčutljivostna reakcija</li> <li>• anafilaktična reakcija</li> </ul>
Presnovne in prehranske motnje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dehidracija (zaradi driske in bruhanja)</li> <li>• hipovolemija</li> </ul>
Bolezni živčevja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prehodna motnja govora, ki je bila v nekaterih primerih povezana s holinergičnim sindromom, opažena med ali kmalu po infuziji irinotekana</li> <li>• parestezije</li> <li>• nehotene mišične kontrakcije</li> </ul>
Srčne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertenzija (med ali po infuziji)</li> <li>• kardiološka odpoved*</li> </ul>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intersticijska bolezen pljuč, ki se kaže v obliki pljučnih infiltratov, se pri zdravljenju z irinotekanom pojavi občasno. Opisovali so zgodnje učinke, na primer dispnejo (glejte poglavje 4.4).</li> <li>• dispneja (glejte poglavje 4.4)</li> <li>• kolcanje</li> </ul>
Bolezni prebavil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapora črevesja</li> <li>• ileus: poročali so tudi o primerih brez predhodnega kolitisa</li> <li>• megakolon</li> <li>• krvavitev v prebavilih</li> <li>• kolitis; v nekaterih primerih je prišlo do zapletov zaradi ulceracije, krvavitve, ileusa ali okužbe.</li> <li>• tiflitis</li> <li>• ishemični kolitis</li> <li>• ulcerozni kolitis</li> <li>• krvavitve iz prebavil</li> <li>• simptomatsko ali asimptomatsko povišanje vrednosti encimov trebušne slinavke</li> <li>• perforacije črevesa</li> </ul>
Bolezni kože in podkožja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcije na koži</li> </ul>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcije na mestu infuzije</li> </ul>
Preiskave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• povišane vrednosti amilaze v krvi</li> <li>• povišane vrednosti lipaze</li> <li>• hipokaliemija</li> <li>• hiponatriemija, največkrat povezana z drisko in bruhanjem</li> <li>• zelo redko so poročali o povišanih vrednostih transaminaz (AS transaminaze in AT transaminaze) v odsotnosti progresivnih jetrnih metastaz.</li> </ul>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrakcije ali krči v mišicah</li> </ul>

Bolezni sečil	<ul style="list-style-type: none"> <li>okvara ledvic in akutna odpoved ledvic na splošno pri bolnikih, ki se okužijo in/ali so volumsko izčrpani zaradi hudih toksičnosti v prebavilih.*</li> <li>ledvična insuficienca*</li> </ul>
Žilne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> <li>hipotenzija*</li> </ul>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<ul style="list-style-type: none"> <li>steatoza jeter</li> <li>steatohepatitis</li> </ul>

\* Pri bolnikih, pri katerih je v povezavi z drisko in/ali bruhanjem ali sepse prišlo do dehidracije, so v redkih primerih opažali ledvično insuficienco, hipotenzijo in odpoved krvnega obtoka.

<sup>a</sup> npr. pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii*, bronhopulmonarna aspergiloza, sistemska kandida

<sup>b</sup> npr. Herpes zoster, gripa, reaktivacija hepatitisa B, citomegalovirusni kolitis

#### 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:

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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja v odmerkih do približno dvakratne višine priporočenega terapevtskega odmerka, ki so lahko smrtni. Najpomembnejša neželena učinka, o katerih so poročali, sta huda nevtropenija in huda driska. Proti irinotekanu ni znanega antidota. Za preprečevanje dehidracije zaradi driske in za zdravljenje zapletov zaradi okužb je treba uvesti podporno zdravljenje v največjem obsegu.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Citostatični zaviralec topoizomeraze I. Oznaka ATC: L01CE02

#### Mehanizem delovanja

#### **Eksperimentalni podatki**

Irinotekan je polsintetični derivat kamtotecina. Je zdravilo z delovanjem na novotvorbe, ki deluje kot specifični zaviralec DNA topoizomeraze I. V večini tkiv se s karboksilesterazo metabolizira v SN-38, za katerega so ugotovili, da je pri delovanju na prečiščeno topoizomerazo I bolj aktiven kot irinotekan in bolj citotoksičen proti več linijam mišjih in človeških tumorskih celic v primerjavi z irinotekanom. Zaviranje DNA topoizomeraze I z irinotekanom ali SN-38 povzroči poškodbe enoverižne DNA, kar prekine DNA replikacijsko vilico in tako povzroča citotoksičnost. Ugotovili so, da je to citotoksično delovanje odvisno od časa in specifično za fazo S.

Ugotovili so, da P-glikoprotein za rezistenco na več zdravil (MDR) *in vitro* bistveno ne prepozna 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 aktivnost proti mišjim tumorskim modelom (pankreatični duktalni adenokarcinom P03, adenokarcinom dojke MA16/C, adenokarcinoma kolona C38 in C51) in proti humanim ksenotransplantatom (adenokarcinom kolona Co-4, adenokarcinom dojke Mx-1, gastričnim adenokarcinoma ST-15 in SC-16). Irinotekan deluje tudi proti tumorjem, ki izražajo P-glikoprotein MDR (proti levkemičnim celicam P388, odpornim proti vinkristinu in doksorubicinu). Poleg protitumorskega delovanja irinotekana je najbolj pomemben farmakološki učinek irinotekana zaviranje acetilholinesteraze.

## **Klinični podatki**

### **V kombiniranem zdravljenju prve izbire metastatskega raka debelega črevesa in danke**

#### **V kombiniranem zdravljenju s folinsko kislino in 5-fluorouracilom**

Študijo faze III so opravili pri 385 bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke brez predhodnega zdravljenja, ki so jih zdravili bodisi po shemi odmerjanja na 2 tedna (glejte poglavje 4.2) ali po tedenski shemi odmerjanja. Pri shemi odmerjanja na 2 tedna je bolnik 1. dan prejel irinotekan v odmerku 180 mg/m<sup>2</sup>, nato infuzijo folinske kisline (200 mg/m<sup>2</sup> v 2-urni intravenski infuziji) in 5-fluorouracila (400 mg/m<sup>2</sup> v intravenskem bolusu in nato 600 mg/m<sup>2</sup> v 22-urni intravenski infuziji). 2. dan je bolnik prejel folinsko kislino in 5-fluorouracil v enakih odmerkih z enakim razporedom. Pri tedenski shemi je bolnik 1. dan prejemal irinotekan v odmerku 80 mg/m<sup>2</sup>, nato infuzijo folinske kisline (500 mg/m<sup>2</sup> v 2-urni intravenski infuziji) in nato 5-fluorouracil (2300 mg/m<sup>2</sup> v 24-urni intravenski infuziji) 6 tednov.

V preskušanju kombiniranega zdravljenja z obema zgoraj opisanima shemama so učinkovitost irinotekana ocenjevali pri 198 zdravljenih bolnikih:

	Kombinirano zdravljenje (n=198)		Shema z odmerjanjem enkrat na teden (n=50)		Shema z odmerjanjem enkrat na 2 tedna (n=148)	
	irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA
delež bolnikov z odzivom (%)	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 napredo- vanja bolezni (meseči)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
vrednost p	p<0,001		NS		p=0,001	
mediano trajanje odziva (meseči)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
vrednost p	NS		p=0,043		NS	
mediano trajanje odziva in stabiliza- cije (meseči)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
vrednost p	p<0,001		NS		p=0,003	
mediani čas do napredovanja bolezni (meseči)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
vrednost p	p=0,0014		NS		p<0,001	
mediano preživetje (meseči)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
vrednost p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinska kislina

NS: razlika ni statistično značilna

\*: analiza populacije, zdravljenje v skladu s protokolom

V tedenski shemi je bila pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/folinsko kislino, incidenca hude driske 44,4 %, pri bolnikih, zdravljenih samo s 5FU/folinsko kislino, pa 25,6 %. Incidenca hude nevtropenije (število nevtrofilcev < 500 celic/mm<sup>3</sup>) je bila pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/folinsko kislino, 5,8 %, pri bolnikih, zdravljenih samo s 5FU/folinsko kislino, pa 2,4 %. Poleg tega je bil v skupini, ki je prejela kombinacijo irinotekana, mediani čas do dokončnega poslabšanja telesne zmogljivosti statistično značilno daljši kot v skupini, ki je prejela samo 5FU/folinsko kislino (p=0,046).

Kakovost življenja so v tej študiji faze III ocenjevali z vprašalnikom EORTC QLQ-C30. Čas do dokončnega poslabšanja je bil dosledno daljši v vseh skupinah z irinotekanom. Potek celotnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja (*Global Health Status/Quality of Life*) je bil v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje z irinotekanom, nekoliko, a ne značilno boljši, kar kaže, da je mogoče doseči učinkovitost, ki jo prinaša irinotekan v kombiniranem zdravljenju, brez poslabšanja kakovosti življenja.

### V kombinaciji z bevazicumabom:

V randomizirani, dvojno slepi, aktivno kontrolirani študiji faze III so ocenjevali bevacizumab v kombinaciji z irinotekanom/5FU/folinsko kislino kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim rakom debelega



črevesa ali danke (študija AVF2107g). Dodajanje bevacizumaba kombinaciji irinotekana/5FU/folinske kisline je povzročilo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja. Klinično korist, izraženo s celokupnim preživetjem, so opazali v vseh vnaprej opredeljenih podskupinah bolnikov, vključno s podskupinami po starosti, spolu, stanju zmogljivosti, lokaciji primarnega tumorja, številu zajetih organov in po trajanju metastatske bolezni. Glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila bevacizumab. Rezultati študije AVF2107g glede učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

	AVF2107g	
	1. skupina irinotekan/5FU/FA in placebo	2. skupina irinotekan/5FU/FA in bevacizumab <sup>a</sup>
Število bolnikov	411	402
Celokupno preživetje		
mediani čas (mesece)	15,6	20,3
95 % interval zaupanja	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
stopnja tveganja <sup>b</sup>		0,660
vrednost p		0,00004
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediani čas (mesece)	6,2	10,6
stopnja tveganja		0,54
vrednost p		< 0,0001
Celokupni odziv		
delež bolnikov (%)	34,8	44,8
95% IZ	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
vrednost p		0,0036
Trajanje odziva		
mediani čas (mesece)	7,1	10,4
25.–75. percentil (mesece)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

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

<sup>b</sup> v primerjavi s kontrolno skupino

### V kombinaciji s cetuksimabom:

EMR 62 202-013: Pri tej randomizirani študiji bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki niso dobivali predhodnega zdravljenja za metastatsko bolezen, so primerjali kombinacijo cetuksimaba in irinotekana ter infuzije 5-fluorouracila/folinske kisline (5FU/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 %.

Rezultati študije EMR 62 202-013 glede učinkovitosti so prikazani v spodnji preglednici.

Spremenljivka/ statistika	Celotna populacija		Populacija z divjim tipom KRAS	
	Cetuksimab in FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuksimab in FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
<b>Objektivni delež odziva</b>				
% (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)
Vrednost p	0,0038		0,0025	
<b>Preživetje brez napredovanja</b>				
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Vrednost p	0,0479		0,0167	

IZ = interval zaupanja, FOLFIRI = irinotekan in infuzija 5FU/FA, ODO = objektivni delež odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom), PBN = preživetje brez napredovanja

### V kombinaciji s kapecitabinom:

Podatki randomizirane, kontrolirane študije III. faze (CAIRO) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 1000 mg/m<sup>2</sup> 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 (1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni), zdravljenje druge izbire z irinotekanom (350 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in zdravljenje tretje izbire s kombinacijo kapecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dan). Kombinirano zdravljenje je obsegalo zdravljenje prve izbire s kapecitabinom (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni), kombinirano z irinotekanom (250 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) (XELIRI) in zdravljenje druge izbire s kapecitabinom (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) (XELOX). Vsi ciklusi zdravljenja so bili uporabljeni v 3-tedenskih presledkih. Z zdravljenjem prve izbire je bilo mediano preživetje brez napredovanja boleznih v populaciji z- namenom-zdravljenja 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 KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dvakrat na dan dva tedna in nato 7-dnevni premor), irinotekan (200 mg/m<sup>2</sup> 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); skupaj 118 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan dva tedna in nato 7-dnevni premor), oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> 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 boleznih v populaciji z-namenom-zdravljenja 80 % (XELIRI in bevacizumab) v primerjavi s 74 % (XELOX in bevacizumab). Celotni 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-fluorouracilom ni bil uspešen. Učinkovitost irinotekana so ocenili pri 765 bolnikih z dokumentiranim napredovanjem ob 5-fluorouracilu na vstopu v raziskavo.

	III. faza					
	irinotekan v primerjavi s podporno oskrbo			irinotekan v primerjavi s 5-fluorouracilom		
	irinotekan n=183	podporna oskrba n=90	vrednosti p	irinotekan n=127	5FU n=129	vrednosti p
Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih (%)	NP	NP		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 (v mesecih)	9,2*	6,5	p=0.0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NP: 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, mediano preživetje pa je bilo 9 mesecev. Mediani čas do napredovanja bolezni je bil 18 tednov.

Poleg tega so pri 304 bolnikih opravili neprimerjalne študije II. faze s tedensko shemo; odmerek je bil 125 mg/m<sup>2</sup> v 90-minutni intravenski infuziji 4 tedne zapored, čemur je sledil 2-tedenski premor. V teh študijah je bil mediani čas do napredovanja bolezni 17 tednov, mediano preživetje pa 10 mesecev. Varnostni profil je bil ob tedenski shemi pri 193 bolnikih ob začetnem odmerku 125 mg/m<sup>2</sup> podoben kot v shemi na 3 tedne. Mediani čas pojava prvega tekočega blata je bil 11. dan.

**V kombinaciji s cetuksimabom po neuspešnem citotoksičnem zdravljenju, ki je vključevalo irinotekan:**

Učinkovitost kombinacije cetuksimaba z irinotekanom so proučevali v dveh kliničnih študijah. Skupno je kombinirano zdravljenje prejelo 356 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke z izraženim EGFR (receptor za epidermalni rastni dejavnik) po nedavnem neuspešnem zdravljenju s citotoksično shemo, ki je vključevala irinotekan. Vsi ti bolniki so imeli stanje zmogljivosti po Karnofskem najmanj 60, večina bolnikov pa je imela Karnofskijev indeks zmogljivosti  $\geq 80$ .

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

IMCL CP02-9923: V tej odprti študiji z eno skupino preiskovancev so proučevali kombinirano zdravljenje pri 138 bolnikih.

Podatki o učinkovitosti iz obeh študij so prikazani v spodnji preglednici:

študija	N	ORR		DCR		PFS (mesece)		OS (mesece)	
		n (%)	95 % IZ	n (%)	95 % IZ	mediana	95 % IZ	mediana	95 % IZ
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
IMCLCP02-9923	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, DCR(*disease control rate*) = delež bolnikov z obvladano boleznijo (bolniki s popolnim odzivom, z delnim odzivom ali s stabilno boleznijo vsaj 6 tednov), ORR (*objective response rate*) = delež bolnikov z objektivnim odzivom (bolniki s popolnim ali z delnim odzivom), OS (*overall survival time*) = čas celokupnega preživetja, PFS (*progression-free survival*)= preživetje brez napredovanja bolezni

Kombinacija cetuksimaba z irinotekanom je bila glede deleža bolnikov z objektivnim odzivom (ORR), deleža bolnikov z obvladano boleznijo (DCR) in glede preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) bolj učinkovita kot cetuksimab v monoterapiji. V randomizirani študiji niso dokazali vpliva na celokupno preživetje (razmerje tveganj 0,91, p=0,48).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po koncu infuzije zdravila v priporočenem odmerku 350 mg/m<sup>2</sup> je bila povprečna največja koncentracija irinotekana v plazmi 7,7 µg/ml, SN-38 pa 56 ng/ml in povprečna vrednost površine pod krivuljo (AUC) irinotekana 34 µg.h/ml, SN-38 pa 451 ng.h/ml. Na splošno so pri SN-38 opažali veliko interindividualno variabilnost farmakokinetičnih parametrov.

### Porazdelitev

Študija faze I pri 60 bolnikih z režimom odmerjanja 30-minutna intravenska infuzija 100 do 750 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne, volumen porazdelitve v stanju ravnovesja (V<sub>ss</sub>): 157 l/m<sup>2</sup>.

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

### Biotransformacija

Študije masnega ravnotežja in metabolizma z zdravilom, označenim s <sup>14</sup>C, so pokazale, da se več kot 50 % intravensko prejetega odmerka irinotekana izloči v nespremenjeni obliki zdravila, 33 % z blatom, večinoma z žolčem, 22 % pa z urinom.

Vsaj po 12 % odmerka gre na račun vsake od dveh presnovnih poti:

- hidrolize s karboksilesterazo v aktivni metabolit SN-38. SN-38 se večinoma izloča z glukuronidacijo, nato se izloča z žolčem in skozi ledvice (manj kot 0,5 % odmerka irinotekana). Glukuronid SN-38 se nato verjetno hidrolizira v črevesu;
- od encima s citokromom P450 3A odvisne oksidacije, ki povzroči odprtje zunanjega piperidinskega obroča ter nastanek APC (derivata aminopentanojske kisline) in NPC (derivata primarnega amina) (glejte poglavje 4.5).

Glavna spojina v plazmi je nespremenjeni irinotekan, ki mu sledijo APC, glukuronid SN-38 in SN-38. Samo SN-38 ima pomembno citotoksično aktivnost.

### Izločanje

V študiji faze I pri 60 bolnikih z režimom odmerjanja 30-minutna intravenska infuzija 100 do 750 mg/m<sup>2</sup> vsake tri tedne je irinotekan pokazal bifazni ali trifazni profil izločanja. Srednji plazemski očistek je bil 15 l/h/m<sup>2</sup>. Srednji plazemski razpolovni čas prve faze trifaznega modela je bil 12 minut, druge faze 2,5 ur in končne faze 14,2 ur. SN-38 je pokazal bifazni profil izločanja s srednjim končnim razpolovnim časom 13,8 ur. Pri bolnikih z bilirubinemijo med 1,5- in 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti je očistek irinotekana manjši za približno 40 %. Pri teh bolnikih odmerki irinotekana 200 mg/m<sup>2</sup> povzročijo izpostavljenost zdravilu v plazmi, ki je primerljiva z izpostavljenostjo pri bolnikih z rakom, ki imajo normalne jetrne parametre in prejemajo odmerki 350 mg/m<sup>2</sup>.

### Linearnost/nelinearnost

Populacijska farmakokinetična analiza irinotekana je bila izvedena pri 148 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih z različnimi režimi in z različnimi odmerki v preskušanih faze II. Farmakokinetični parametri, ocenjeni s tremi podobnimi modeli, so bili podobni kot tisti, opaženi v študijah faze I. Vse študije so pokazale, da se izpostavljenost irinotekanu (CPT-11) in SN-38 povečuje sorazmerno z uporabljenim odmerkom CPT-11; njuna farmakokinetika je neodvisna od števila prejšnjih ciklov in od režima dajanja.

### Razmerje med farmakokinetiko in farmakodimaniko

Intenziteta največjih toksičnih učinkov, ki jih povzroči irinotekan (npr. levkonevtropenija in driska) je povezana z izpostavljenostjo (AUC) matičnemu zdravilu in presnovku SN-38. Pomembne korelacije so opazili med intenziteto hematološke toksičnosti (zmanjšanjem belih krvnih celic in nevtrofilcev na najnižji točki) in driske ter med AUC vrednostmi obeh, irinotekana in presnovka SN-38, pri monoterapiji.

### *Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1*

Uridindifosfat-glukuronozil transferaza 1A1 (UGT1A1) sodeluje v presnovni deaktivaciji aktivnega presnovka irinotekana SN-38 v neaktivni SN-38 glukuronid (SN-38G). Gen UGT1A1 je zelo polimorfen, kar je vzrok razlikam v presnovnih sposobnostih med posamezniki. Najbolje karakterizirani različici gena UGT1A1 sta UGT1A1\*28 in UGT1A1\*6. Ti dve različici in druge prirojene pomanjkljivosti v izražanju UGT1A1 (kot sta Gilbertov in Crigler-Najjarov sindrom) so povezane z zmanjšanim delovanjem tega encima.

Bolniki, ki slabo presnavljajo UGT1A1 (npr. homozigotni za različici UGT1A1\*28 ali \*6), imajo povečano tveganje za hude neželene učinke, kot sta nevtropenija in driska, po uporabi irinotekana, kar je posledica akumulacije SN-38. Glede na podatke iz več meta-analiz je tveganje večje pri bolnikih, ki prejemajo odmerke irinotekana > 180 mg/m<sup>2</sup> (glejte poglavje 4.4).

Da bi identificirali bolnike s povečanim tveganjem za pojav hude nevtropenije in driske se lahko uporabi genotipizacija UGT1A1. Homozigotnost za UGT1A1\*28 se pojavi s pogostnostjo 8 – 20 % v evropski, afriški, bližnjevzhodni in latino populaciji. V teh populacijah je različica \*6 skoraj odsotna. V vzhodnoazijski populaciji je pogostnost \*28/\*28 približno 1 – 4 %, 3 – 8 % za \*6/\*28 in 2 – 6 % za \*6/\*6. V osrednje in južnoazijski populaciji je pogostnost \*28/\*28 približno 17 %, 4 % za \*6/\*28 in 0,2 % za \*6/\*6.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pokazalo se je, da sta irinotekan in SN-38 mutagena *in vitro* v testu kromosomske aberacije na celicah CHO, kot tudi *in vivo* mikrojedernem testu pri miših.

Vendar so dokazali, da v Amesovem testu nimata mutagenega potenciala.

Pri podganah, ki so jih 13 tednov enkrat na teden zdravili z najvišjim odmerkom 150 mg/m<sup>2</sup> (kar je manj kot polovica priporočenega odmerka za človeka), 91 tednov po koncu zdravljenja niso poročali o z zdravljenjem povezanih tumorjih.

Pri miših, podganah in psih so izvajali raziskave toksičnosti posameznih in ponavljajočih odmerkov z irinotekanom. Glavne toksične učinke so opazili na hemopoetičnem in limfatičnem sistemu. Pri psih so poročali o pozni driski, povezani z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih so opazili tudi alopecijo.

Izraženost teh učinkov je bila odvisna od odmerka in reverzibilna.

### Plodnost

V odmerkih, manjših od terapevtskih odmerkov za človeka, je bil irinotekan teratogen pri podganah in kuncih. Pri mladičih obravnavanih podgan, ki so se skotili z nepravilno razvitimi okončinami, so opazili zmanjšanje plodnosti. Pri morfološko normalnih mladičih tega niso opazili. Pri brejih podganah je prišlo do zmanjšanja teže posteljice, pri mladičih pa do zmanjšane stopnje preživetja in povečane stopnje vedenjskih nepravilnosti.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol E420,  
mlečna kislina,  
natrijev hidroksid (za prilagajanje vrednosti pH),  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Raztopina za infuzijo:

Kemijska in fizikalna stabilnost raztopine po razredčenju z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) ali z raztopino 5-odstotne glukoze (50 mg/ml) je dokazana za 24 ur pri 2 °C - 8 °C in pri 25 °C, če je raztopina zaščitena pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infuzijo uporabiti takoj. Če uporabnik pripravljene raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

2-mililitrska viala (rjavo steklo tipa I) irinotekana (40 mg/2 ml) z zamaškom iz klorbutilne gume in zaporko (vrsta dvižne zaporko). Pakiranja vsebujejo po 1, 5, 10 in 20 vial.

5-mililitrska viala (rjavo steklo tipa I) irinotekana (100 mg/5 ml) z zamaškom iz klorbutilne gume in zaporko (vrsta dvižne zaporko). Pakiranja vsebujejo po 1, 5, 10 in 20 vial.

15-mililitrska viala (rjavo steklo tipa I) irinotekana (300 mg/15 ml) z zamaškom iz klorbutilne gume in zaporko (vrsta dvižne zaporko). Pakiranja vsebujejo po 1, 5, 10 in 20 vial.

25-mililitrska viala (rjavo steklo tipa I) irinotekana (500 mg/25 ml) z zamaškom iz klorbutilne gume in zaporko (vrsta dvižne zaporko). Pakiranja vsebujejo po 1, 5, 10 in 20 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Tako kot druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, je treba tudi zdravilo Irinotekanijev klorid Mylan pripraviti in z njim ravnati previdno. Uporabljati je treba očala, masko in rokavice.

Če pride raztopina ali raztopina za infundiranje zdravila Irinotekanijev klorid Mylan v stik s kožo, je treba kožo takoj temeljito umiti z milom in vodo. Če pride raztopina ali raztopina za infundiranje zdravila Irinotekanijev klorid Mylan v stik s sluznico, je treba sluznico takoj umiti z vodo.

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

Kot vsa druga zdravila za injiciranje JE TREBA TUDI RAZTOPINO ZDRAVILA IRINOTEKANIJEV KLORID MYLAN PRIPRAVITI ASEPTIČNO.

Če je v vialah ali po razredčevanju vidna oborina, je treba zdravilo zavreči v skladu s standardnimi postopki za citotoksične snovi.

Z ustrežno brizgo aseptično izvlecite potrebno količino raztopine zdravila Irinotekanijev klorid Mylan iz vial (ali iz več vial). Nato raztopino zdravila Irinotekanijev klorid Mylan vbrizgajte v infuzijsko vrečo ali steklenico, ki vsebuje 100 do 250 ml 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) ali 5-odstotne glukoze (50 mg/ml). Nato je treba infuzijo temeljito premešati z ročno rotacijo, da dobite koncentracijo od 4,62 mg/ml do 0,81 mg/ml.

Aplicirajte z intravensko infuzijo.

### **Odstranjevanje zdravila**

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15, DUBLIN,  
Irska

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

H/09/00804/001-016

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

Datum prve odobritve: 5. 3. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 28.5.2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

02.03.2022