

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irinotekanijev klorid Lek 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

zdravilo Irinotekanijev klorid Lek

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

bistra, brezbarvna do rumenkasta raztopina, pH 3,0–3,8

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinsko kislino pri bolnikih, ki še niso dobivali kemoterapije za napredujočo bolezen,
- kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih uveljavljena shema zdravljenja, ki vključuje 5-fluorouracil, ni bila uspešna.

Zdravilo Irinotekanijev klorid Lek 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 prejemal zdravljenja za metastatsko bolezen ali po neuspešnem citotoksičnem zdravljenju, ki je vključevalo tudi irinotekan (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Irinotekanijev klorid Lek 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 Lek 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 je treba zdravilo Irinotekanijev klorid Lek raztopina za infundiranje infundirati v periferno ali centralno veno.

Priporočeno odmerjanje:

Monoterapija (pri predhodno zdravljenih bolnikih):

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

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 zdravila Irinotekanijev klorid Lek 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 danega cetuksimaba glejte povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

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

Za odmerjanje in način uporabe bevacizumaba glejte povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba.

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

Prilagajanje odmerka

Zdravilo Irinotekanijev klorid Lek 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 naslednjega infundiranja je treba odmerek zdravila Irinotekanijev klorid Lek in 5-FU, kadar to potrebno, zmanjšati glede na najhujšo stopnjo neželenih učinkov med prejšnjim infundiranjem. Zdravljenje je treba odložiti za 1 do 2 tedna, da bi z zdravljenjem povezani neželeni učinki lahko izzveneli.

Če se pojavijo naslednji neželeni učinki, je treba odmerek zdravila Irinotekanijev klorid Lek in/ali 5-FU, kadar to pride v poštev, zmanjšati za 15 do 20 %:

- hematološka toksičnost (nevtropenija 4. stopnje, nevtropenija z vročino (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).

Kadar se cetuksimab uporablja v kombinaciji z irinotekanom, je treba upoštevati priporočila za prilagoditev odmerka cetuksimaba v skladu s povzetkom glavnih značilnosti tega zdravila.

Kadar se bevacizumab uporablja v kombinaciji z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek/5-FU/FA, je treba za prilagoditve odmerka bevacizumaba prebrati povzetek glavnih značilnosti za bevacizumab.

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 zdravilom Irinotekanijev klorid Lek je treba nadaljevati, dokler ne pride do objektivnega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Posebne skupine bolnikov:

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Monoterapija: Začetni odmerek zdravila Irinotekanijev klorid Lek je treba pri bolnikih s statusom zmogljivosti ≤ 2 določiti glede na koncentracijo bilirubina v krvi (do 3-kratne zgornje meje normalnega območja (ZNM)). Pri takšnih bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom nad 50 % je očistek irinotekana zmanjšan (glejte poglavje 5.2), tveganje za pojav hematotoksičnih učinkov pa je zato večje. Zato je treba v tej populaciji bolnikov vsak teden preverjati celotno krvno sliko.

- Pri bolnikih z bilirubinom do 1,5-kratne zgornje meje normalnega območja (ZNM) je priporočeni odmerek zdravila Irinotekanijev klorid Lek 350 mg/m².
- Pri bolnikih z bilirubinom od 1,5- do 3-kratne ZNM je priporočeni odmerek zdravila Irinotekanijev klorid Lek 200 mg/m².
- Bolniki z bilirubinom, ki presega 3-kratno ZNM, ne smejo biti zdravljeni z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

O zdravljenju z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek v kombinaciji pri bolnikih z okvaro jeter ni podatkov.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Zdravila Irinotekanijev klorid Lek ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, ker raziskave pri tej skupini bolnikov niso bile opravljene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši

Specifične farmakokinetične raziskave pri starejših ljudeh niso bile izvedene. Ker je zmanjšanje bioloških funkcij pri tej populaciji pogostejše, je odmerek treba določiti skrbno. Ta populacija potrebuje intenzivnejši nadzor (glejte poglavje 4.4).

Otroci

Zdravila Irinotekanijev klorid Lek se pri otrocih ne sme uporabljati.

Način dajanja

Zdravilo Irinotekanijev klorid Lek je citotoksična snov; za podatke glede razredčevanja, posebnih previdnostnih ukrepov za odstranjevanje in druge načine ravnanja z zdravilom glejte poglavje 6.6.

Zdravila Irinotekanijev klorid Lek se ne sme dajati v obliki intravenskega bolusa ali v obliki intravenske infuzije, ki bi trajala manj kot 30 minut ali več kot 90 minut.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek je treba nadaljevati dokler ne pride do objektivnega napredovanja obolenja ali nesprejemljive toksičnosti.

4.3 Kontraindikacije

JAZMP-R/001-26.03.2014

- Kronična vnetna bolezen črevesa in/ali obstrukcija črevesa (glejte poglavje 4.4).
- Huda preobčutljivost za irinotekanijev klorid trihidrat ali katero koli pomožno snov zdravila Irinotekanijev klorid Lek v anamnezi.
- Dojenje (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Raven bilirubina, ki za več kot trikrat presega zgornjo mejo normalnega območja (glejte poglavje 4.4).
- Huda odpoved delovanja kostnega mozga;
- Status zmogljivosti po WHO (slov. SZO, Svetovna Zdravstvena Organizacija) > 2.
- Sočasna uporaba s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Irinotekanijev klorid Lek se sme uporabljati le v specializiranih oddelkih za dajanje citotoksične kemoterapije. Dajati se ga sme samo pod nadzorom zdravnika, ki je usposobljen za uporabo onkološke kemoterapije.

Glede na naravo in pogostnost pojavljanja neželenih učinkov se zdravilo Irinotekanijev klorid Lek predpisuje le v spodaj navedenih primerih, po pretehtanju pričakovanih koristi v primerjavi z možnimi terapevtskimi tveganji, ki so povezana z zdravljenjem:

- pri bolnikih, ki imajo kakšen dejavnik tveganja, zlasti tistih, ki imajo status zmogljivosti po SZO = 2.
- v tistih redkih primerih, ko je verjetno, da bolnik ne bo upošteval priporočil za obvladovanje neželenih učinkov (potreba po takojšnjem in podaljšanem antidiaroičnem zdravljenju kombiniranem z izdatnim pitjem na začetku pozne driske). Pri takšnih bolnikih je priporočljiv strog nadzor v bolnišnici.

Kadar se zdravilo Irinotekanijev klorid Lek uporablja kot samostojno zdravilo, se običajno predpisuje v shemi odmerjanja na 3 tedne. Vendar lahko pri bolnikih, ki utegnejo potrebovati natančnejše spremljanje, ali jih posebno ogroža huda nevtropenija, pride v poštev tedenska shema odmerjanja (glejte poglavje 5.1).

Pozna driska

Bolniki morajo biti seznanjeni o tveganju za pozno drisko, ki se pojavi več kot 24 ur po dajanju irinotekana in kadarkoli pred naslednjim ciklusom zdravljenja. Pri monoterapiji je bila mediana časa do pojava odvajanja prvega tekočega blata 5. dan po infuziji zdravila Irinotekanijev klorid Lek. 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 obenem tudi nevtropenijo.

Takoj po pojavu prvega tekočega blata mora bolnik začeti piti velike količine napitkov, ki vsebujejo elektrolite, in nemudoma začeti ustrezno antidiaroično zdravljenje. To antidiaroično zdravljenje mu bodo predpisali na oddelku, kjer je bolnik prejel zdravilo Irinotekanijev klorid Lek. Po odpustu iz bolnišnice morajo bolniki dobiti predpisana zdravila, tako da lahko začnejo drisko zdraviti takoj, ko se pojavi. Poleg tega morajo, kadar/če se pojavi driska, obvestiti zdravnika ali oddelek, kjer so zdravilo Irinotekanijev klorid Lek prejeli.

Trenutno priporočeno antidiaroično zdravljenje obsega velike odmerke loperamida (4 mg kot prvi odmerek, nato po 2 mg na vsaki 2 uri). To zdravljenje se mora nadaljevati še 12 ur po zadnjem odvajanju tekočega blata in se ga ne sme spreminjati. Loperamid se v teh odmerkih nikakor ne sme uporabljati več kot 48 ur zapored, ker obstaja nevarnost paralitičnega ileusa, niti manj kot 12 ur.

Če je driska povezana s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³), je treba poleg antidiaroičnega zdravljenja profilaktično uporabiti tudi širokospektralni antibiotik.

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 po začetku zdravljenja z loperamidom v visokih odmerkih.

Loperamida se ne sme uporabljati profilaktično; to se nanaša tudi na bolnike, ki so v prejšnjih ciklikih doživeli pozno drisko.

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

Hematologija

Med zdravljenjem z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek so priporočljive tedenske kontrole celotne krvne slike.

Bolniki morajo biti seznanjeni z nevarnostjo nevtropenije in s tem, kako pomemben znak je povišana telesna temperatura. Febrilna nevtropenija (temperatura > 38 °C in ≤ 1.000 nevtrofilcev/mm³) zahteva nujno bolnišnično zdravljenje s širokospektralnimi intravenskimi antibiotiki.

Bolnikom, pri katerih je prišlo do hudih hematoloških učinkov, je pri naslednjih aplikacijah zdravila priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo drisko je tveganje za okužbo in hematološko toksičnost povečano. Bolnikom s hudo drisko je treba pregledati celotno krvno sliko.

Okvara jeter

Pred začetkom zdravljenja in pred vsakim ciklusom je treba opraviti teste delovanja jeter.

Pri bolnikih, ki imajo bilirubin v območju od 1,5- do 3-kratne ZNM, so potrebne tedenske kontrole celotne krvne slike, ker je očistek irinotekana pri njih zmanjšan (glejte poglavje 5.2) in je tveganje za hematotoksične učinke pri tej populaciji zato večje. Irinotekana se ne sme dajati bolnikom z bilirubinom nad 3-kratno ZMN (glejte poglavje 4.3).

Slabost in bruhanje

Pred vsakim zdravljenjem z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek je priporočljivo profilaktično zdravljenje z antiemetiki. Pogosto so poročali o slabosti in bruhanju. Bolnike, ki bruhamo in imajo hkrati pozno drisko, je treba čimprej hospitalizirati, da bi jih lahko zdravili.

Akutni holinergični sindrom

Če se pojavi akutni holinergični sindrom (opredeljen kot zgodnja driska in razni drugi simptomi, npr. znojenje, krči v trebuhu, mioza in slinjenje), je treba uporabiti atropinijev sulfat (250 mikrogramov subkutano), če ni klinično kontraindiciran (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih z astmo. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do pojava akutnega in

hudega holinergičnega sindroma, je z nadaljnjimi odmerki zdravila Irinotekanijev klorid Lek priporočljivo profilaktično uporabiti atropinijev sulfat.

Bolezni dihal

Pri zdravljenju z irinotekanom občasno pride do intersticijske pljučne bolezni, ki se kaže v obliki pljučnih infiltratov. Intersticijska pljučna bolezen lahko povzroči bolnikovo smrt. Dejavniki tveganja, ki so lahko povezani s pojavom intersticijske pljučne bolezni, vključujejo uporabo pnevmotoksičnih zdravil, radioterapijo in kolonijo stimulirajočih faktorjev. Pri bolnikih z dejavniki tveganja je treba pozorno opazovati respiratorne simptome pred in med zdravljenjem z irinotekanom.

Ekstravazacija

Kljub temu, da irinotekan ni znan vezikant, je potrebna previdnost za izogajanje ekstravazaciji in spremljanje mesta injiciranja za znake vnetja. Če se pojavi ekstravazacija sta priporočeni izpiranje mesta aplikacije in hlajenje z ledom.

Starejši

Pri starejših bolnikih so biološke funkcije, zlasti delovanje jeter, pogosto zmanjšane. Zato je treba odmerek zdravila Irinotekanijev klorid Lek v tej skupini bolnikov določiti previdno (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s kronično vnetno boleznijo črevesa in/ali zaporo črevesa

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

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Raziskave pri tej populaciji niso bile izvedene (glejte poglavje 4.2 in poglavje 5.2).

Motnje v delovanju srca

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

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

Drugo

Ker zdravilo vsebuje sorbitol, bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo uporabljati tega zdravila.

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

Pri bolnikih, ki so doživeli epizode dehidracije zaradi driske in/ali bruhanja, ali sepse, so v redkih primerih opazili ledvično insuficienco, hipotenzijo ali cirkulacijsko odpoved.

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

Sočasna uporaba irinotekana in močnih zaviralcev (npr. ketokonazola) ali induktorjev (npr. rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, šentjanževke) CYP3A4 lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije med zdravilom Irinotekanijev klorid Lek in živčno-mišičnimi blokatorji ni mogoče izključiti. Ker irinotekan deluje antiholinesterazno, lahko zdravila z antiholinesteraznim delovanjem podaljšajo učinek živčno-mišične blokade suksametonija in pojavi se lahko antagonizem živčno-mišični blokadi z nedepolarizirajočimi zdravili.

Več raziskav je pokazalo, da sočasna uporaba antiepileptikov, ki inducirajo CYP3A4 (npr. karbamazepina, fenobarbitala ali fenitoina), zmanjša izpostavljenost irinotekanu, SN-38 in glukuronidu SN-38 ter zmanjša farmakodinamične učinke. Učinki takšnih antiepileptičnih zdravil so se kazali z zmanjšanjem AUC SN-38 in SN-38G za 50 % ali več. Poleg indukcije encimov 3A citokroma P450 sta lahko za manjšo izpostavljenost irinotekanu in njegovim presnovkom odgovorna tudi izrazitejša glukuronidacija in povečano izločanje z žolčem.

V raziskavi je sočasna uporaba ketokonazola zmanjšala AUC APC na 87 % in zvečala AUC SN-38 za 109 % v primerjavi z uporabo samega irinotekana.

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

V majhni farmakokinetični raziskavi (n = 5), v kateri so irinotekan v odmerku 350 mg/m² uporabili sočasno z 900 mg šentjanževke (*Hypericum perforatum*), so ugotovili 42 % zmanjšanje koncentracije aktivnega presnovka irinotekana, SN-38, v plazmi. Šentjanževka zmanjšuje koncentracije SN-38 v plazmi, zato se je z irinotekomom ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba 5-fluorouracila/folinske kisline v kombinirani shemi zdravljenja ne spremeni farmakokinetike irinotekana.

Atazanavirijev sulfat

Sočasno dajanje atazanavirijevega sulfata, ki je zaviralec CYP3A4 in UGT1A1, ima za posledico povečano sistemsko izpostavljenost SN-38, aktivnemu presnovku irinotekana. Zdravniki morajo to upoštevati, ko sočasno predpisujejo ta zdravila.

Medsebojna delovanja skupna vsem citostatikom:

Ker je pri tumorskih boleznih tveganje za trombotične dogodke povečano, se pogosto uporabljajo antikoagulanti.

Če se uporabljajo antikoagulanti, ki so zaviralci vitamina K, je treba vrednosti INR (»International Normalised Ratio«) spremljati bolj pogosto, zaradi njihovega ozkega terapevtskega indeksa, velike variabilnosti trombogenosti krvi pri posameznikih in možnosti medsebojnega delovanja peroralnih antiokoagulatnov in protirakave kemoterapije.

Sočasna uporaba kontraindicirana:

- Cepivo rumena mrzlica: tveganje za smrtno generalizirano reakcijo na cepiva.

Sočasna uporaba ni priporočljiva:

- 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. Uporabi se inaktivirano cepivo, če obstaja (poliomielitis).
- fenitoin: možnost izbruha konvulzij zaradi zmanjšane absorpcije fenitoina iz prebavnega trakta zaradi citostatika.

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.

V eni raziskavi (AVF2107g) so bile koncentracije irinotekana podobne pri bolnikih, ki so prejeli bolusno le zdravilo Irinotekanijev klorid Lek/5-FU/FA (125 mg/m² irinotekana, 500 mg/m² 5-FU in 20 mg/m² levkovorina v ponavljajočih 6-tedenskih ciklih, ki so sestavljeni in 4 tedenskega zdravljenja, čemur sledi 2 tedna prekinitve zdravljenja), in pri bolnikih, ki so ga prejeli v kombinaciji z bevacizumabom. Plazemske koncentracije SN-38, aktivnega presnovka irinotekana, so analizirali v podskupini bolnikov (približno 30 na skupino bolnikov, ki so se zdravili z določenim zdravilom). Pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan/5-FU/FA v kombinaciji z bevacizumabom, so bile koncentracije SN-38 v povprečju 33 % višje kot pri tistih, ki so prejeli samo bolusno zdravilo Irinotekanijev klorid Lek/5-FU/FA. Zaradi velike variabilnosti med posameznimi bolniki in majhnega vzorca pa ni gotovo, ali je opaženo povečanje koncentracij SN-38 povzročil bevacizumab. Zabeležen je bil rahel porast neželenih učinkov driske in levkopenije. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Irinotekanijev klorid Lek/5-FU/FA v kombinaciji z bevacizumabom, so zabeležili več zmanjšanj odmerkov irinotekana.

Bolnikom, pri katerih se med uporabo kombinacije bevacizumaba in irinotekana pojavijo huda driska, levkopenija ali nevtropenija, je treba odmerek irinotekana prilagoditi, kot je navedeno v poglavju 4.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

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

Nosečnost

O uporabi irinotekana pri nosečnicah ni nobenih podatkov.

Izkazalo se je, da je zdravilo Irinotekanijev klorid Lek embriotoksično in teratogeno pri živalih (glejte poglavje 5.3). Glede na rezultate študij na živalih in mehanizem delovanja irinotekana se le-tega ne sme uporabljati med nosečnostjo, še posebno v prvem trimesečju, razen če ni nujno potrebno. Koristi zdravljenja se morajo pretehtati glede na možno tveganje za plod pri vsakem posameznem primeru.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi, ki dobivajo zdravilo Irinotekanijev klorid Lek, je treba odsvetovati nosečnost in jim naročiti, naj v primeru, da vseeno zanosijo, takoj obvestijo zdravnika, pri katerem se zdravijo.

Med zdravljenjem in vsaj še tri mesece po prenehanju zdravljenja morajo ženske v rodni dobi in tudi moški uporabljati kontracepcijsko zaščito.

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti na možnost pojava omotice in motenj vida, ki se lahko pojavijo v 24 urah po dajanju zdravila Irinotekanijev klorid Lek, in jim naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, če se pojavijo ti simptomi.

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 pri uporabi cetuksimaba (npr. aknam podobni izpuščaji 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 so morda ali verjetno povezani z uporabo zdravila Irinotekanijev klorid Lek, so poročali pri 765 bolnikih, ki so ga kot samostojno zdravilo dobivali v priporočenem odmerku 350 mg/m², in pri 145 bolnikih, ki so zdravilo Irinotekanijev klorid Lek dobivali v kombinaciji s 5-FU/FA v shemi na vsaka 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.

Seznam neželenih učinkov je pripravljen po organskih sistemih, z MedDRA izrazi in pogostnostjo ob uporabi naslednjih kategorij pogostnosti:

Zelo pogosti: ($\geq 1/10$); pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki: ($< 1/10.000$).

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: pri bolnikih s sepsa so opazili ledvično insuficienco, hipotenzijo ali kardio-cirkulacijsko odpoved.

Bolezni krvi 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 pogosti : nevtropenijo so ugotovili pri 78,7 % bolnikov in je bila huda (število nevtrofilcev < 500/mm³) pri 22,6 % bolnikov. V ciklikih, v katerih je bilo možno vrednotenje, je imelo 18 % bolnikov število nevtrofilcev manjše kot 1.000/mm³, vključno s 7,6 %, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/mm³. 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 % ciklusov).

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

Trombocitopenijo (< 100.000 trombocitov/mm³) so opazili pri 7,4 % bolnikov in pri 1,8 % ciklusov, s številom trombocitov ≤ 50.000/mm³ pri 0,9 % bolnikov in pri 0,2 % ciklusov.

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

Pri kombiniranem zdravljenju:

Zelo pogosti: nevtropenijo so opazili pri 82,5 % bolnikov in je bila huda (število nevtrofilcev < 500/mm³) pri 9,8 % bolnikov. V ciklikih, v katerih je bilo možno vrednotenje, je 67,3 % bolnikov imelo manj kot 1.000 nevtrofilcev/mm³, vključno z 2,7 % bolnikov, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/mm³. 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/mm³) so opazili pri 32,6 % bolnikov in pri 21,8 % ciklusov. Hude trombocitopenije (< 50.000 trombocitov/mm³) niso opazili.

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

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

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

Bolezni imunskega sistema

Občasni: blage alergijske reakcije.

Redki: anafilaktične/anafilaktoidne reakcije.

Bolezni živčevja

Zelo redki: prehodne motnje govora, povezane z infuzijo zdravila Irinotekanijev klorid Lek

Srčne bolezni

Redki: hipertenzija med ali po infuziji.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

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

Bolezni prebavil

Pozna driska

Driska (ki se pojavi več kot 24 ur po uporabi) je od odmerka odvisen toksičen neželeni učinek zdravila Irinotekanijev klorid Lek.

Pri monoterapiji:

Zelo pogosti: Hudo drisko so opazili pri 20 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladovanje driske. V ciklikih, v katerih je bilo mogoče opraviti ovrednotenje, jih je imelo hudo drisko 14 %. Mediana vrednost časa do pojava odvajanja prvega tekočega blata je bila 5. dan po infuziji zdravila Irinotekanijev klorid Lek.

Pri kombiniranem zdravljenju:

Zelo pogosti: Hudo drisko so opazili pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladovanje driske. V ciklikih, v katerih je bilo mogoče opraviti ovrednotenje, jih je imelo hudo drisko 3,9 %.

Občasni: Poročali so o primerih psevdomembranskega kolitisa, od katerih je bil eden bakteriološko dokumentiran (*Clostridium difficile*).

Slabost in bruhanje

Pri monoterapiji:

Zelo pogosti: Slabost in bruhanje sta bili zelo močno izraženi pri približno 10 % bolnikov, zdravljenih z antiemetiki.

Pri kombiniranem zdravljenju:

Pogosti: Ugotavljali so manjšo pogostnost pojavljanja hude slabosti (2,1 % bolnikov) in bruhanja (2,8 % bolnikov).

Dehidracija

Pogosti: Opisane so epizode dehidracije, povezane z drisko in/ali bruhanjem.

Občasni: Pri bolnikih, ki so doživeli epizode dehidracije povezane z drisko in/ali bruhanjem, so v redkih primerih opazili ledvično insuficienco, hipotenzijo ali kardio-cirkulacijsko odpoved.

Druge bolezni prebavil

Pogosti: zaprtje, povezano z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek. in/ali loperamidom, so opazili:

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

Občasni: zapora črevesa, ileus ali krvavitve v prebavilih.

Redki: kolitis, vključno s tiflitisom, 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 pogosti: reverzibilna alopecija.
 Občasni: blage kožne reakcije.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: Poročali so zgodnjih učinkih, kot so krčenje mišic ali krči in parestezije.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: Povišana telesna temperatura ob odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 12 % bolnikov, ki so prejeli samo irinotekan.

Pogosti: 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 simptomi so opredeljeni kot zgodnja driska in različni drugi simptomi, kot so bolečina v trebuhu, konjunktivitis, rinitis, hipotenzija, vazodilatacija, znojenje, mrzlica, slabo počutje, omotica, motnje vida, mioza, solzenje in povečano slinjenje, ki se pojavijo med ali v prvih 24 urah po infuziji zdravila Irinotekanijev klorid Lek. Ti znaki izginejo po dajanju atropina (glejte poglavje 4.4).

Astenija je bila huda pri manj kot 10 % bolnikov, ki so prejeli samo irinotekan, in pri 6,2 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinirano terapijo. Vzročna povezava z irinotekanom ni bila jasno ugotovljena.

Povišana telesna temperatura ob odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 6,2 % bolnikov, ki so se zdravili s kombinirano terapijo.

Občasni: Poročali so o blagih reakcijah na mestu infundiranja.

Preiskave

Zelo pogosti: 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 (v tem zaporedju) v odsotnosti napredujočih metastaz na jetrih.

Pogosti: 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.

Redki: hipokaliemija in hiponatriemija sta večinoma povezani z drisko in bruhanjem.

Zelo redki: zvišanje vrednosti amilaze in/ali lipaze.

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: Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisani so bili primeri prevelikega odmerjanja pri odmerkih do približno dvakratnega priporočenega terapevtskega odmerka, ki se lahko končajo s smrtjo. Najpomembnejša opisana neželena učinka sta bila huda nevtropenija in huda driska. Za zdravilo Irinotekanijev klorid Lek ni znanega antidota. Za preprečitev dehidracije zaradi driske in za zdravljenje morebitnih zapletov z okužbami je treba vpeljati maksimalno podporno oskrbo.

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 presnovi v SN-38, ki na prečiščeno topoizomerazo I deluje aktivneje 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 ene vijačnice DNK, ki blokirajo replikacijske vilice DNK in povzročijo citotoksičnost. Ugotovili so, da je ta citotoksična aktivnost časovno odvisna in specifična za fazo S.

In vitro je bilo ugotovljeno, da P-glikoprotein MDR irinotekana in SN-38 ne prepoznava pomembno 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, 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 irinotekana je najpomembnejši farmakološki učinek zavrtje acetilholinesteraze.

Klinični podatki

V kombiniranem zdravljenju prve izbire metastatskega raka debelega črevesa in danke

V kombiniranem zdravljenju s folinsko kislino in 5-fluorouracilom

Študijo III. faze so opravili pri 385 predhodno nezdravljenih bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih bodisi po shemi na vsaka 2 tedna (glejte poglavje 4.2) ali po tedenski shemi. V shemi na vsaka 2 tedna na 1. dan aplikacije zdravila Irinotekanijev klorid Lek 180 mg/m² enkrat na vsaka 2 tedna sledi 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). Drugi dan se folinska kislina in 5-fluorouracil aplicirata v enakih odmerkih in razporedih. V tedenski shemi dajanju zdravila Irinotekanijev klorid Lek 80 mg/m² sledi 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 preskušanju kombiniranega zdravljenja z obema zgoraj opisanima shemama so učinkovitost zdravila Irinotekanijev klorid Lek ocenili pri 198 zdravljenih bolnikih:

	Kombinirana režima (n=198)		Tedenska shema (n=50)		Shema na vsaka 2 tedna (n=148)	
	Irinoteka- nijev klorid Lek + 5- FU/FA	5-FU/FA	Irinoteka- nijev klorid Lek + 5- FU/FA	5-FU/FA	Irinoteka- nijev klorid Lek + 5- FU/FA	5-FU/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 vrednost časa do napredova- nja bolezni (mesece)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-vrednost	p<0,001		NS		p<0,001	
Mediana vrednost trajanja odziva (mesece)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p- vrednost	NS		p=0,043		NS	
Mediana vrednost 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	
Mediana vrednost 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 vrednost preživetja (mesece)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p- vrednost	p=0,028		NS		p=0,041	

5-FU: 5-fluorouracil

FA: folinska kislina

NS: ni statistično značilno

*: po protokolu populacijske analize

V tedenski shemi je bila pogostnost pojavljanja hude driske pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek v kombinaciji s 5-FU/FA, 44,4 %, in pri bolnikih, zdravljenih samo s 5-FU/FA, 25,6 %. Pogostnost pojavljanja hude nevtropenije (< 500 nevtrofilcev/mm³) je bila 5,8 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek v kombinaciji s 5-FU/FA, in 2,4 % pri bolnikih, zdravljenih samo s 5-FU/FA.

Poleg tega je bila mediana vrednost časa do dokončnega poslabšanja statusa zmogljivosti v skupini, ki je prejela kombinacijo z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek, značilno daljša kot v skupini, ki je dobivala samo 5-FU/FA ($p=0,046$).

Kakovost življenja so v tej študiji III. faze ocenili z vprašalnikom EORTC QLQ-C30. Čas do dokončnega poslabšanja je bil v skupinah z irinotekanom vselej 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 značilno boljši, kar kaže na to, da je učinkovitost irinotekana v kombiniranem zdravljenju mogoče doseči, ne da bi poslabšali kakovost življenja.

V kombiniranem zdravljenju z bevacizumabom

V randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preizkušanju III. faze z aktivno kontrolo so ovrednotili bevacizumab v kombinaciji z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek/5-FU/FA kot zdravljenje prve izbire pri metastatskem karcinomu kolona ali danke (raziskava AVF2107g). Dodatek bevacizumaba kombinaciji zdravila Irinotekanijev klorid Lek/5-FU/FA je statistično pomembno podaljšal celokupno preživetje. Klinična korist, katere merilo je bilo skupno preživetje, se je pokazala pri vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov, vključno s tistimi, definiranimi glede na starost, spol, status zmogljivosti, lokacijo primarnega tumorja, število prizadetih organov in trajanje metastatske bolezni. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila bevacizumab. Rezultati učinkovitosti iz raziskave AVF2107g so povzeti v spodnji preglednici.

	AVF2107g	
	Krak 1 Irinotekanijev klorid Lek /5FU/FA + Placebo	Krak 2 Irinotekanijev klorid Lek /5FU/FA + Avastin ^a
Število bolnikov	411	402
Skupno preživetje		
Mediana vrednost časa (mesece)	15,6	20,3
95% Interval zaupanja	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
stopnja tveganja ^b		0,660
p-vrednost		0,00004
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Mediana vrednost časa (mesece)	6,2	10,6
stopnja tveganja		0,54
p-vrednost		< 0,0001
Skupni delež odziva		
Delež (%)	34,8	44,8
95% IZ	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-vrednost		0,0036
Trajanje odziva		
Mediana vrednost časa (mesece)	7,1	10,4
25.–75. percentil (mesece)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg na 2 tedna.

^b 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:

	Celotna populacija		Populacija z nemutiranim tipom KRAS	
Spremenljivka/statistika	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 tveganja (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 = objektivni delež 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 1000 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 (1250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni), zdravljenje druge izbire z irinotekanom (350 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 KRK 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 zdravila Irinotekanijev klorid Lek so ocenili pri 765 bolnikih z dokumentiranim napredovanjem ob 5-FU ob vključitvi v študijo:

	Irinotekanijev klorid Lek v primerjavi s 5FU					
	Irinotekanijev klorid Lek v primerjavi s podpornim zdravljenjem			Irinotekanijev klorid Lek v primerjavi s 5FU		
	Irinotekanijev klorid Lek n=183	Podporno zdravljenje n=90	p-vrednost	Irinotekanijev klorid Lek n=127	5FU n=129	p-vrednost
Preživetje brez napredovanj a boleznih po 6 mesecih (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	p=0,03

	III faza					
	Irinotekanijev klorid Lek v primerjavi s podpornim zdravljenjem			Irinotekanijev klorid Lek v primerjavi s 5FU		
	Irinotekanijev klorid Lek n=183	Podporno zdravljenje n=90	p-vrednost	Irinotekanijev klorid Lek n=127	5FU n=129	p-vrednost
Preživetje brez napredovanj a boleznih 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
Mediana preživetja (mesece)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA : Ne pride v poštev

* : Statistično značilna 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. Mediana časa 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 ≥ 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 enotirna 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	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= delež nadzora bolezni (bolniki s popolnim odzivom, delnim odzivom ali stabilno boleznijo najmanj 6 tednov), ORR= objektivni delež 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 neželenih učinkov pri irinotekanu (npr. levkonevtropenije in driske) je povezana z izpostavljenostjo (AUC) matičnemu zdravilu in presnovku SN-38. Pri monoterapiji so ugotavljali značilno korelacijo med hematološko toksičnostjo (zmanjšanjem števila belih krvnih celic in nevtrofilcev na najnižji točki) ali izrazitostjo driske in vrednostima AUC tako irinotekana kot presnovka SN-38.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1

Uridindifosfat glukuronozil transferaza 1A1 (UGT1A1) sodeluje v presovni deaktivaciji SN-38, aktivnega presnovka irinotekana, do neaktivnega SN-38 glukuronida (SN-38G). Gen UGT1A1 je zelo polimorfen, zato imajo posamezniki različne presovne zmogljivosti. Ena od posebnih sprememb UGT1A1 gena, znana kot varianta UGT1A1*28, vključuje polimorfizem v območju promotorja. Ta različica in druge prirojene pomanjkljivosti v ekspresiji UGT1A1 (kot so Crigler-Najjarov sindrom in Gilbertov sindrom) so povezane z zmanjšanim delovanjem tega encima. Podatki iz metaanalize kažejo, da imajo posamezniki s Crigler-Najjarjevim sindromom (tipa 1 in 2) ali tisti, ki so homozigoti za alel UGT1A1*28 (Gilbertov sindrom) pri uporabi zmernih ali velikih odmerkov (> 150 mg/m²) irinotekana povečano tveganje za hematološko toksičnost (stopnja 3 in 4). Povezave med genotipom UGT1A1 in pojavom driske, povzročene z irinotekanom, niso ugotovili.

Bolniki za katere je znano, da so homozigoti za UGT1A1*28, morajo prejeti običajno predpisani začetni odmerek irinotekana. Vendar je treba te bolnike spremljati zaradi hematološke toksičnosti. O zmanjšanju začetnega odmerka irinotekana je treba razmisliti pri bolnikih, ki so med predhodnim zdravljenjem že doživeli hematološko toksičnost. Natančno zmanjšanje začetnega odmerka pri tej populaciji bolnikov ni bila določeno, kakršnokoli nadaljnje prilagajanje odmerka pa mora temeljiti na toleranci bolnika na zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Trenutno ni na voljo dovolj podatkov, da bi lahko sklepali o klinični koristnosti genotipizacije UGT1A1.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V študiji I. faze pri 60 bolnikih z odmerno shemo 30-minutne intravenske infuzije od 100 do 750 mg/m² na vsake tri tedne, se je izkazalo, da gre pri irinotekanu za dvofazen ali trifazen profil eliminacije. Povprečni očistek iz plazme je bil 15 l/h/m², volumen distribucije v ravnostanju (V_{ss}) pa 157 l/m². Povprečni plazemski razpolovni čas prve faze trifaznega modela je bil 12 minut, druge faze 2,5 ure in terminalne faze 14,2 ure. SN-38 je pokazal dvofazen eliminacijski profil s povprečnim terminalnim eliminacijskim razpolovnim časom 13,8 ure. Po koncu infuzije v priporočenem odmerku 350 mg/m² sta bili povprečni največji koncentraciji irinotekana oz. SN-38 v plazmi 7,7 µg/ml oz. 56 ng/ml, povprečni vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa 34 µg.h/ml oziroma 451 ng.h/ml. Na splošno se farmakokinetični parametri SN-38 med posamezniki močno razlikujejo.

Populacijska farmakokinetična analiza irinotekana je bila narejena pri 148 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih z različnimi razporedi in različnimi odmerki v preskušanju II. faze. Farmakokinetični parametri, ocenjeni z modelom treh razdelkov, 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 ni odvisna od števila predhodnih ciklov in sheme dajanja.

In vitro je delež vezave irinotekana na beljakovine v plazmi znašal 65 %, delež vezave SN-38 pa 95 %.

Raziskave masnega ravnotežja in presnove z zdravilom, označenim s 14 C, so pokazale, da se več kot 50 % intravensko apliciranega odmerka irinotekana izloči kot nespremenjeno zdravilo, 33 % v blatu (v glavnem z žolčem) in 22 % v seču.

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

- Hidroliza s karboksilesterazo v aktivni presnovek SN-38. SN-38 se v glavnem odstranjuje z glukuronidacijo in nato z izločanjem v žolču in skozi ledvice (manj kot 0,5 % odmerka irinotekana). Glukuronid SN-38 se nato verjetno hidrolizira v črevesu.
- Od encimov 3A citokroma P450 odvisne oksidacije, ki povzročijo odprtje zunanega piperidinskega obroča ter nastanek APC (derivat aminopentanojske kisline) in NPC (primarni amski derivat) (glejte poglavje 4.5).

Najpomembnejša spojina v plazmi je nespremenjeni irinotekan, ki mu sledijo APC, glukuronid SN-38 in SN-38. Pomembno citotoksično deluje samo SN-38.

Pri bolnikih z bilirubinemijo med 1,5- in 3-kratno zgornjo normalno mejo se očistek irinotekana zmanjša za približno 40 %. Pri teh bolnikih odmerki irinotekana 200 mg/m² povzročijo primerljivo izpostavljenost zdravilu v plazmi kot odmerki 350 mg/m² 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 je dokazano, da v Amesovem testu nimata nobenega mutagenega potenciala.

Pri podganah, zdravljenih 13 tednov enkrat na teden v največjem odmerku 150 mg/m² (kar je manj kot polovica priporočenega odmerka za človeka), 91 tednov po zaključku zdravljenja niso ugotovili z zdravljenjem povezanih tumorjev.

Pri miših, podganah in psih so bile z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek opravljene raziskave toksičnosti posamičnih in ponavljajočih se odmerkov. Glavni toksični učinki so se pojavili 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. Izrazitost teh učinkov je bila odvisna od odmerka in reverzibilna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Viala pred odprtjem:

JAZMP-R/001-26.03.2014

3 leta.

Po odprtju:

Vsebino vial je treba uporabiti takoj po prvem odprtju vial.

Po razredčitvi:

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po razredčitvi.

Če se razredčenega zdravila ne porabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, ta čas pa običajno ni daljši od 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih (validiranih) aseptičnih pogojih.

Razredčeno zdravilo je fizikalno-kemijsko obstojno 28 dni pri temperaturi 2–8 °C in pri sobni temperaturi (20–25 °C) zaščiteno pred svetlobo, ter 48 ur, če ni zaščiteno pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz rjavega stekla tipa I z gumijastim zamaškom (zamašek iz brombutilne gume, prevlečene s fluoropolimerom), z zaščitnim omotom (Onco-Safe) ali brez njega. Zaščitni omot ne pride v stik z zdravilom in zagotavlja dodatno zaščito pri prevozu, kar izboljša varnost zdravstvenega in farmacevtskega osebja.

Viale so zatesnjene z aluminijastimi kapicami.

Velikosti pakiranj:

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 ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje z zdravilom

Kot za druga antineoplastična zdravila tudi za zdravilo Irinotekanijev klorid Lek velja, da je treba z njim ravnati previdno. Redčenje mora opraviti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih in za to namenjenem prostoru. Pri tem je treba paziti, da zdravilo ne pride v stik s kožo ali sluznicami.

Navodila za redčenje

Zdravilo Irinotekanijev klorid Lek koncentrat za raztopino za infundiranje se daje z intravensko infuzijo samo po predhodnem redčenju s priporočenimi pripravki za redčenje, in sicer 0,9 % raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali 5 % raztopino glukoze za infundiranje. S kalibrirano brizgo aseptično izvlecite zahtevano količino zdravila Irinotekanijev klorid Lek koncentrat za raztopino iz vial in koncentrat injicirajte v 250-mililitrsko infuzijsko vrečko ali steklenico. Infuzijo je potrebno nato dobro premešati z ročnim vrtenjem.

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

Varnostni ukrepi za pripravo zdravila Irinotekanijev klorid Lek raztopina za infundiranje

1. Z raztopino za infundiranje je treba rokovati v varnostni kabini za citotoksične snovi. Pri rokovanju z raztopino je treba uporabljati zaščitno opremo, t.j. zaščitne rokavice in zaščitno haljo. Če varnostna kabina ni na voljo, je treba uporabiti masko za usta in zaščitna očala.
2. Odprte vsebnike, na primer injekcijske vialo in infuzijske steklenice, ter uporabljene kanile, brizge, katetre, cevke in ostanke citostatikov je treba obravnavati kot nevarne odpadke in jih zavreči v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z NEVARNIMI ODPADKI.
3. V primeru razlitja upoštevajte naslednja navodila:
 - oblecite zaščitna oblačila,
 - poberite razbito steklo in ga zavržite v poseben koš za NEVARNE ODPADKE,
 - kontaminirane površine temeljito izperite z obilo hladne vode,
 - izprane površine nato dobro zbršite in materiale, ki ste jih uporabili za brisanje, zavržite kot NEVARNE ODPADKE.
4. Če pride zdravilo Irinotekanijev klorid Lek v stik s kožo, predel sperite pod tekočo vodo, nato kožo umijte z milom in vodo. Če pride zdravilo v stik s sluznicami, prizadeti predel dobro sperite z vodo. Če imate težave, poiščite zdravniško pomoč.
5. Če zdravilo Irinotekanijev klorid Lek zaide v oči, jih sperite z obilo vode. Takoj poiščite pomoč oftalmologa.

Odstranjevanje

Vse materiale, ki so bili uporabljeni za pripravo in dajanje zdravila oziroma so kako drugače prišli v stik z zdravilom Irinotekanijev klorid Lek, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi za rokovanje s citotoksičnimi snovmi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

5363-I-615/14 pakiranje 2 ml

5363-I-616/14 pakiranje 5 ml

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26.05.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 12.05.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.03.2014