

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1 IME ZDRAVILA

Irinotekan Teva 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg irinotekanijevega klorida trihidrata, kar ustreza 17,33 mg irinotekana.

Ena viala z 2 ml vsebuje 34,66 mg irinotekana v obliki 40 mg irinotekanijevega klorida trihidrata (40 mg/2 ml).

Ena viala s 5 ml vsebuje 86,65 mg irinotekana v obliki 100 mg irinotekanijevega klorida trihidrata (100 mg/5 ml).

Ena viala s 15 ml vsebuje 259,95 mg irinotekana v obliki 300 mg irinotekanijevega klorida trihidrata (300 mg/15 ml).

Ena viala s 25 ml vsebuje 433,25 mg irinotekana v obliki 500 mg irinotekanijevega klorida trihidrata (500 mg/25 ml).

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml koncentrata vsebuje 45 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3 FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

### 4 KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

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

Zdravilo Irinotekan Teva je v kombinaciji s cetuksimabom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki ima divji tip RAS 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 Irinotekan Teva je v kombinaciji s 5-fluorouracilom, folinsko kislino in bevacizumabom indicirano za zdravljenje prve izbire bolnikov z metastatskim karcinomom na kolonu ali danki.

Zdravilo Irinotekan Teva je v kombinaciji s kapecitabinom, z bevacizumabom ali brez njega, indicirano za zdravljenje prve izbire bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Samo za odrasle. Raztopino za infundiranje je potrebno infundirati v periferno ali centralno veno.

### Priporočeno odmerjanje

#### *Monoterapija (pri predhodno zdravljenih bolnikih)*

Priporočeni odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata je 350 mg/m<sup>2</sup> v 30- do 90-minutni intravenski infuziji na tri tedne (glejte "Način uporabe" in poglavji 4.4 in 6.6).

#### *Kombinirano zdravljenje (pri predhodno nezdravljenih bolnikih)*

Varnost in učinkovitost irinotekana v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5FU) in folinsko kislino (FA) so ocenili v shemi (glejte poglavje 5.1): irinotekan in 5FU/FA na 2 tedna.

Priporočeni odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata je 180 mg/m<sup>2</sup> enkrat na 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.

Po navadi se uporabi enak odmerek irinotekana, kot je bil uporabljen v zadnjih ciklih predhodne sheme zdravljenja z irinotekanom. Irinotekana se ne sme dati prej kot 1 uro po koncu infundiranja cetuksimaba.

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

Za odmerjanje in način uporabe kombinacije s kapecitabinom glejte poglavje 5.1 in ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti za kapecitabin.

### Prilagoditve odmerjanja

Zdravilo Irinotekan Teva je treba uporabiti, ko se vsi neželeni učinki ustrezno ublažijo do stopnje 0 ali 1 po NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) in ko driska zaradi terapije popolnoma mine.

Na začetku naslednjega infundiranja je treba odmerek zdravila Irinotekan Teva in 5FU, če to pride v poštev, zmanjšati glede na najhujšo stopnjo neželenih učinkov med prejšnjim infundiranjem. Da bi z zdravljenjem povezani neželeni učinki minili, je treba zdravljenje odložiti za 1 do 2 tedna.

Odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata in/ali 5FU, kadar to pride v poštev, je treba zmanjšati za 15 do 20 %, če se pojavijo naslednji neželeni učinki:

- hematološki toksični učinki (nevtropenija 4. stopnje, febrilna nevtropenija (nevtropenija 3. do 4. stopnje in hkrati zvišana telesna temperatura 2. do 4. stopnje), trombocitopenija in levkopenija (4. stopnje)),
- nehematološki toksični učinki (3. do 4. stopnje).

Kadar v kombinaciji z irinotekanom uporabite cetuksimab, upoštevajte priporočila za prilagoditev odmerka cetuksimaba v njegovem povzetku glavnih značilnosti zdravila.

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 Irinotekan Teva je treba nadaljevati do objektivnega napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

### Posebne populacije

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

Monoterapija: Pri bolnikih z zmogljivostnim stanjem  $\leq 2$  je treba začetni odmerek zdravila Irinotekan Teva določiti glede na koncentracijo bilirubina v krvi (do 3-kratne zgornje meje normalnega območja (ZMN)). Pri takšnih bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom nad 50 % je očistek irinotekana manjši (glejte poglavje 5.2), tveganje za hematotoksične učinke pa zato večje. Zato je treba v tej populaciji bolnikov vsak teden kontrolirati celotno krvno sliko.

- Za bolnike z bilirubinom do 1,5-kratne ZMN je priporočeni odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Za bolnike z bilirubinom od 1,5- do 3-kratne ZMN je priporočeni odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Bolniki z bilirubinom nad 3-kratno ZMN ne smejo dobiti irinotekana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri bolnikih z okvaro jeter ni podatkov o zdravljenju z irinotekanom v kombinaciji.

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic*

Zdravila Irinotekan Teva ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ker študije v tej populaciji niso bile izvedene (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Starejši*

Specifične farmakokinetične študije pri starejših niso bile izvedene. Ker pa je zmanjšanje bioloških funkcij v tej populaciji pogostejše, je odmerek treba izbrati pazljivo. To populacijo je treba zato natančneje nadzirati (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost irinotekana pri otrocih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Samo za odrasle. Po razredčenju je treba raztopino za infundiranje zdravila Irinotekan Teva infundirati v periferno ali centralno veno.

Zdravilo Irinotekan Teva je citotoksično. Za informacije o razredčenju ter posebne varnostne ukrepe za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

Zdravila Irinotekan Teva se ne sme uporabiti v intravenskem bolusu in tudi ne v intravenski infuziji, krajši od 30 ali daljši od 90 minut.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Kronična vnetna črevesna bolezen in/ali zapora črevesa (glejte poglavje 4.4).
- Dojenje (glejte poglavje 4.4).
- Bilirubin > 3-kratna ZMN (glejte poglavje 4.4).
- Huda odpoved kostnega mozga.
- Zmogljivostni status > 2 po SZO.
- Sočasna uporaba s šentjanževko (glejte poglavje 4.5).
- Živa oslABLJena cepiva (glejte poglavje 4.5).

- Za dodatne kontraindikacije za cetuksimab, bevacizumab ali kapecitabin glejte povzetek glavnih značilnosti teh zdravil.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Irinotekan Teva se sme uporabljati le v specializiranih enotah za citotoksično kemoterapijo in samo pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju onkološke kemoterapije.

Glede na naravo in incidenco neželenih učinkov naj bi zdravilo Irinotekan Teva v naslednjih primerih predpisali le po pretehtanju pričakovanih koristi v primerjavi z možnimi terapevtskimi tveganji:

- pri bolnikih s kakšnim dejavnikom tveganja, zlasti tistih, ki imajo zmogljivostni status 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). Za takšne bolnike je priporočljiv strog bolnišnični nadzor.

V monoterapiji se zdravilo Irinotekan Teva ponavadi uporablja v shemi odmerjanja na 3 tedne. Za bolnike, ki potrebujejo natančnejši nadzor ali jih posebej ogroža huda nevtropenija, pa pride v poštev tedenska shema odmerjanja (glejte poglavje 5.1).

##### Pozna driska

Bolniki morajo biti seznanjeni s tveganjem za pozno drisko. Ta se pojavi več kot 24 ur po uporabi zdravila Irinotekan Teva in kadar koli pred naslednjim ciklusom zdravljenja. Med monoterapijo je bil mediani čas do prvega tekočega blata 5 dni po infuziji irinotekanijevega klorida trihidrata. Bolniki morajo o pojavu tekočega blata hitro obvestiti zdravnika in takoj začeti ustrezno zdravljenje.

Driska bolj ogroža bolnike, predhodno zdravljene s trebušno oz. medenično radioterapijo, tiste z izhodiščno hiperlevkocitozo, tiste z zmogljivostnim statusom  $\geq 2$  in ženske. Nepravilno zdravljena driska je lahko smrtno nevarna, zlasti če je bolnik hkrati nevtropeničen.

Takoj po prvem odvajanju tekočega blata mora bolnik začeti piti veliko napitkov z elektroliti in nemudoma začeti uporabljati ustrezne antidiaroike. Te antidiaroike mu bodo predpisali na oddelku, kjer je dobil irinotekanijev klorid trihidrat. Ob odpustu iz bolnišnice je bolnikom treba predpisati ta zdravila, da lahko začnejo drisko zdraviti, čim se pojavi. Poleg tega morajo obvestiti zdravnika ali oddelek, na katerem so dobili irinotekanijev klorid trihidrat, če se pojavi driska oz. kadar se pojavi.

Trenutno priporočeno antidiaroično zdravljenje obsega velike odmerke loperamida (prvi odmerek 4 mg, nato po 2 mg na 2 uri). Zdravljenje je treba nadaljevati še 12 ur po zadnjem tekočem blatu in se ga ne sme prilagajati. Bolnik loperamida v takšnih odmerkih nikakor ne sme uporabljati več kot 48 ur zapored, ker obstaja nevarnost paralitičnega ileusa. Prav tako ga ne sme uporabljati manj kot 12 ur.

Če je driska povezana s hudo nevtropenijo ( $< 500$  nevtrofilcev/mm<sup>3</sup>), je treba poleg antidiaroičnega zdravljenja profilaktično uporabiti tudi širokospektralni antibiotik.

Poleg antibiotičnega zdravljenja je za obvladanje driske priporočljiva hospitalizacija v primeru:

- driske, ki jo spremlja zvišana telesna temperatura,
- hude driske (takšne, ki zahteva intravensko rehidracijo),
- driske, ki traja več kot 48 ur po začetku visokoodmernega zdravljenja z loperamidom.

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

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

#### Hematologija

V kliničnih študijah je bila pogostnost nevtropenije 3. in 4. stopnje pri bolnikih, ki so predhodno prejeli obsevanje v predelu medenice/trebuha, statistično večja kot pri bolnikih, ki niso bili predhodno obsevani. Pri bolnikih z izhodiščnimi serumskimi vrednostmi bilirubina 1,0 mg/dl ali več, je statistično večja verjetnost, da bodo imeli nevtropenijo 3. ali 4. stopnje v prvem ciklu, kot pri bolnikih s serumsko vrednostjo bilirubina pod 1,0 mg/dl.

Med zdravljenjem z zdravilom Irinotekan Teva so priporočljive tedenske kontrole celotne krvne slike. Bolniki morajo biti seznanjeni z nevarnostjo nevtropenije in s tem, kako pomemben znak je zvišana telesna temperatura. Febrilna nevtropenija (temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  in  $\leq 1.000$  nevtrofilcev/mm<sup>3</sup>) zahteva nujno bolnišnično zdravljenje z intravensko uporabo širokospektralnih antibiotikov.

Bolnikom, ki so imeli hude hematološke učinke, je pri naslednjih dajanjih zdravila odmerik priporočljivo zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Bolnike s hudo drisko bolj ogrožajo okužbe in hematološki toksični učinki. Bolnikom s hudo drisko je treba pregledati celotno krvno sliko.

#### Okvara jeter

Izhodiščno in pred vsakim ciklusom je treba opraviti teste jetrne funkcije.

Pri bolnikih z bilirubinom od 1,5- do 3-kratne ZMN so potrebne tedenske kontrole celotne krvne slike. Očistek irinotekana je namreč v tej populaciji manjši (glejte poglavje 5.2), tveganje hematotoksičnih učinkov pa zato večje. Zdravila Irinotekan Teva se ne sme uporabiti pri bolnikih z bilirubinom  $> 3$ -kratno ZMN (glejte poglavje 4.3).

#### Navzea in bruhanje

Pred vsakim zdravljenjem z zdravilom Irinotekan Teva je priporočljivo profilaktično uporabiti antiemetike. Navzea in bruhanje sta opisana pogosto. Bolnike, ki bruhamo in imajo hkrati pozno drisko, je treba za zdravljenje čim prej hospitalizirati.

#### Akutni holinergični sindrom

Če se pojavi akutni holinergični sindrom (opredeljen kot zgodnja driska in razni drugi znaki in simptomi, npr. znojenje, krči v trebuhu, mioza in slinjenje), je treba uporabiti atropinijev sulfat (0,25 mg subkutano), če ni klinično kontraindiciran (glejte poglavje 4.8). Te simptome je mogoče opaziti med ali kmalu po injiciranju irinotekana; povezani naj bi bili z antiholinesterazno aktivnostjo matične spojine irinotekana in pričakovati je, da se bodo pogosteje pojavili pri večjih odmerkih irinotekana. Previdnost je potrebna pri bolnikih z astmo. Pri bolnikih, ki so imeli akuten in hud holinergični sindrom, je z naslednjimi odmerki zdravila Irinotekan Teva priporočljivo profilaktično uporabiti atropinijev sulfat.

#### Dihalne motnje

Občasno se med zdravljenjem z irinotekanom pojavi intersticijska pljučna bolezen, ki se kaže s pljučnimi infiltrati. Intersticijska pljučna bolezen je lahko smrtna. Med možnimi dejavniki tveganja za intersticijsko pljučno bolezen so uporaba pnevmotoksičnih zdravil, obsevanja in kolonije stimulirajočih faktorjev. Bolnike z dejavniki tveganja morate natančno nadzirati glede dihalnih simptomov, tako pred začetkom zdravljenja z irinotekanom kot med njim.

#### Ekstravazacija

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

### Starejši

Biološke funkcije, zlasti delovanje jeter, so pri starejših pogosto zmanjšane, zato je treba odmerke zdravila Irinotekan Teva v tej populaciji določiti previdno (glejte poglavje 4.2).

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

Bolniki ne smejo dobiti zdravila Irinotekan Teva, dokler zapora črevesa ni odpravljena (glejte poglavje 4.3).

### Delovanje ledvic

Opaili so povečane vrednosti serumskega kreatinina ali dušika sečnine v krvi. Poročali so o primerih, pri katerih je prišlo do akutne odpovedi ledvic. Te dogodke so na splošno pripisovali zapletom zaradi okužb ali dehidracije zaradi navzee, bruhanja ali driske. Poročali so tudi o redkih primerih ledvične disfunkcije zaradi sindroma tumorske lize.

### Obsevanja

Bolnikom, ki so predhodno že bili obsevani v predelu medeničnega dna/trebušne votline, se po uporabi irinotekana poveča tveganje za mielosupresijo. Zdravniki morajo biti previdni pri zdravljenju bolnikov z obsežnim predhodnim obsevanjem (npr. > 25 % obsevanega kostnega mozga in v 6 tednih pred začetkom zdravljenja z irinotekanom). Za to populacijo je potrebno prilagoditi odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

### Bolezni srca

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 faktorji tveganja je potrebno skrbno nadzorovati in po potrebi izvesti ustrezne ukrepe za zmanjšanje vseh spremenljivih dejavnikov tveganja (kot so kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija).

### Žilne bolezni

Irinotekan bil v redkih primerih povezan s tromboemboličnimi dogodki (pljučno embolijo, vensko trombozo in arterijsko tromboembolijo) pri bolnikih, ki so imeli poleg predhodne novotvorbe prisotnih več dejavnikov tveganja.

### Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1

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

Čeprav natančno zmanjšanje odmerka pri začetnem odmerku ni bilo ugotovljeno, je treba razmisliti o zmanjšanju začetnega odmerka irinotekana pri bolnikih, ki slabo presnavljajo UGT1A1, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo odmerke > 180 mg/m<sup>2</sup>, ali pri šibkih bolnikih. Za priporočila o odmerkih pri tej populaciji bolnikov je treba upoštevati veljavne klinične smernice. Naslednje odmerke se lahko poveča glede na toleranco posameznega bolnika na zdravljenje.

Za identifikacijo bolnikov s povečanim tveganjem za hudo nevtropenijo in drisko se lahko uporabi genotipizacija UGT1A1, vendar je klinična uporabnost genotipizacije pred zdravljenjem negotova, saj polimorfizem UGT1A1 ni vzrok za vso toksičnost, opaženo pri zdravljenju z irinotekanom (glejte poglavje 5.2).

### Drugo

Pri bolnikih, ki so imeli obdobja dehidracije zaradi driske in/ali bruhanja, ali so imeli sepsa, so v redkih primerih opazili insuficienco ledvic, hipotenzijo ali odpoved obtočil.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito med zdravljenjem in še 1 mesec po njem, moški pa med zdravljenjem in še 3 mesece po zdravljenju.

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

To zdravilo vsebuje 45 mg sorbitola na en ml koncentrata. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno. Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, kar zadeva simptome dedne intolerance za frukozo.

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

#### 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> uporabili sočasno z 900 mg šentjanževke (*Hypericum perforatum*), so ugotovili 42 % zmanjšanje plazemske koncentracije aktivnega presnovka irinotekana, SN-38. Zato se šentjanževke ne sme uporabljati z irinotekanom (glejte poglavje 4.3).

Živa oslABLJena cepiva (npr. cepivo proti rumeni mrzlici): Tveganje za generalizirano reakcijo na cepivo, z možnim smrtnim izidom. 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 ji 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 glukuronidu SN-38 ter zmanjšani farmakodinamični učinki. Več študij je pokazalo, da sočasno dajanje antikonvulzivnih zdravil, ki inducirajo CYP3A4, vodi do zmanjšane izpostavljenosti irinotekanu, SN-38 in glukuronidu SN-38 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, itrakonazol, 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

Imunosupresivna 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 Nosečnost, plodnost in dojenje**

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

Ženske v rodni dobi, pa tudi moški, morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito, s katero morajo ženske nadaljevati do enega meseca in moški do treh mesecev po zdravljenju.

### Nosečnost

O uporabi irinotekana pri nosečnicah ni podatkov. Pri kuncih in podganah je irinotekan dokazano embriotoksičen, fetotoksičen in teratogen. Zato se na podlagi rezultatov študij na živalih in mehanizma delovanja irinotekana, zdravila Irinotekan Teva med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno.

### Dojenje

Pri doječih podganah so <sup>14</sup>C-irinotekan odkrili v mleku. Ni znano, ali se irinotekan izloča v materino mleko pri človeku. Zaradi možnih neželenih učinkov na dojenčke je treba dojenje med zdravljenjem z irinotekanom prekiniti (glejte poglavje 4.3).

### 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).



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

Zdravilo Irinotekan Teva ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na možnost omotice in motenj vida, ki se lahko pojavijo v 24 urah po uporabi zdravila Irinotekan Teva. Naročiti jim je treba, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, če se pojavijo ti simptomi.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Klinične študije

Podatki o neželenih učinkih so bili v veliki meri zbrani iz študij metastatskega kolorektalnega raka; pogostnosti so predstavljene spodaj. Pričakovati je, da bodo neželeni učinki pri drugih indikacijah podobni neželenim učinkom, o katerih so poročali pri kolorektalnem raku.

Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 1/10$ ), pri katerih je potrebno omejiti odmerjanje irinotekana, so pozna driska (pojavi se več kot 24 ur po prejemanju) in krvne motnje, vključno z nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo.

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

Zelo pogosto so poročali o hudem prehodnem akutnem holinergičnem sindromu.

Glavni simptomi, ki so bili opaženi, so zgodnja driska in različni drugi simptomi, kot so bolečine v trebuhu, znojenje, mioza in povečano slinjenje, ki se je pojavilo tekom ali v 24 urah po injiciranju irinotekana. Ti simptomi izzvenijo po uporabi atropina (glejte poglavje 4.4).

##### Monoterapija

O naslednjih neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo irinotekana, so poročali pri 765 bolnikih, ki so ga dobivali v monoterapiji v priporočenem odmerku 350 mg/m<sup>2</sup>.

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  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

<b>Neželeni učinki, ki so jih poročali med zdravljenjem z irinotekanom v monoterapiji (350 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne)</b>		
<b>MedDRA klasifikacija 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
	zelo pogosti	anemija
	Pogosti	trombocitopenija
	pogosti	fibrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšanje apetita
Bolezni živčevja	zelo pogosti	holinergični sindrom
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska
	zelo pogosti	bruhanje
	zelo pogosti	navzea
	zelo pogosti	bolečina v trebuhu
	pogosti	zaprtje
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija (revezibilna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	vnetje sluznic
	zelo pogosti	pireksija

	zelo pogosti	astenija
Preiskave	pogosti	povišanje vrednosti kreatinina v krvi
	pogosti	povišane vrednosti transaminaz (AST in ALT)
	pogosti	povišanje bilirubina v krvi
	pogosti	povišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi

#### Opis izbranih neželeni učinkov (monoterapija)

Hudo drisko so opazili pri 20 % bolnikov, ki so se ravnali po priporočilih za obvladovanje driske. Od vseh ciklusov, ki so bili primerni za oceno, je do hude driske prišlo v 14 %. Mediani čas do prvega tekočega odvajanja blata je bil 5 dni po infuziji irinotekana.

Do navzee in bruhanja v hudi obliki je prišlo pri približno 10 % bolnikov, ki so prejeli antiemetike.

Zaprte 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 nevtrofilnih granulocitov < 500 celic/mm<sup>3</sup>). Od vseh ciklusov, ki so bili primerni za oceno, je pri 18 % prišlo do znižanja števila nevtrofilnih granulocitov pod 1.000 celic/mm<sup>3</sup>, vključno s 7,6 % ciklusov z znižanjem števila nevtrofilnih granulocitov pod 500 celic/mm<sup>3</sup>. Do popolne normalizacije je običajno prišlo do 22. dneva.

O febrilni nevtropeniji so poročali pri 6,2 % bolnikih in v 1,7 % cikla.

Okužbe so se pojavile pri približno 10,3 % bolnikov (2,5 % ciklov); pri približno 5,3 % bolnikov (1,1 % cikla) so bile povezane s hudo nevtropenijo, v dveh primerih pa je prišlo do smrtnega izida.

O anemiji so poročali 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 znižano na ≤ 50.000 celic/mm<sup>3</sup> pri 0,9 % bolnikov in 0,2 % ciklusov. Pri skoraj vseh bolnikih se je število trombocitov normaliziralo do 22. dneva.

#### Akutni holinergični sindrom

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 povezanost z irinotekanom ni bila jasno dokazana. Povišana telesna temperatura v odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 12 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo.

#### Laboratorijske preiskave

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

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

#### Kombinirano zdravljenje

Neželeni učinki opisani v tem poglavju se nanašajo na irinotekan.

Nobenega dokaza ni, da cetuksimab vpliva na varnostni profil irinotekana ali obratno. V kombinaciji s cetuksimabom so bili dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali, tisti, ki se pričakujejo pri

cetuksimabu (npr. akneiformen izpuščaj, 88 %). Za informacije o neželenih učinkih irinotekana v kombinaciji s cetuksimabom glejte tudi povzetek glavnih značilnosti cetuksimaba.

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 pogostnostjo kot med monoterapijo s kapecitabinom: *Zelo pogosti neželeni učinki vseh stopenj:* tromboza/embolija. *Pogosti neželeni učinki vseh stopenj:* preobčutljivost, miokardna ishemija/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 miokardna ishemija/infarkt. Za celotne informacije o neželenih učinkih kapecitabina in bevacizumaba glejte povzetka glavnih značilnosti kapecitabina in bevacizumaba.

Hipertenzija 3. stopnje je bila glavno pomembno tveganje pri dodajanju bevacizumaba k bolusu irinotekana/5-FU/FA. S tem režimom so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo bolus irinotekana/5-FU/FA opazili tudi majhno povečanje neželenih učinkov kemoterapije 3./4. stopnje, in sicer driske in levkopenije. Za druge informacije o neželenih učinkih v kombinaciji z bevacizumabom glejte povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba.

Irinotekan so preučevali v kombinaciji s 5-FU in folinsko kislino za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka.

Podatki o varnosti za neželene učinke iz kliničnih študij kažejo, da so zelo pogosti neželeni učinki 3. in 4. stopnje po NCI, ki so morebiti ali verjetno povezani z zdravilom, glede na organske sisteme po MedDRA pojavljajo v kategorijah boleznih krvi in limfatičnega sistema, boleznih prebavil in boleznih kože in podkožja.

Pri 145 bolnikih, ki so se zdravili z irinotekanom v kombinirani terapiji s 5FU/folinsko kislino v shemi odmerjanja na 2 tedna pri priporočenem odmerku 180 mg/m<sup>2</sup>, so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so verjetno povezani z dajanjem irinotekana.

<b>Neželeni učinki, o katerih so poročali med kombiniranim zdravljenjem z irinotekanom (180 mg/m<sup>2</sup> vsak 2. teden)</b>		
<b>MedDRA klasifikacija po organskih sistemih</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	trombocitopenija
	zelo pogosti	nevtropenija
	zelo pogosti	anemija
	pogosti	fibrilna nevtropenija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšanje apetita
Bolezni živčevja	zelo pogosti	holinergični sindrom
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska
	zelo pogosti	bruhanje
	zelo pogosti	navzea
	pogosti	bolečina v trebuhu
	pogosti	zaprtje
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	alopecija (revezibilna)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	vnetje sluznic
	zelo pogosti	astenija

	pogosti	pireksija
Preiskave	zelo pogosti	povišane vrednosti transaminaz (AST in ALT)
	zelo pogosti	povišanje bilirubina v krvi
	zelo pogosti	povišanje vrednosti alkalnih fosfatov v krvi

#### Opis izbranih neželeni učinkov (kombinirano zdravljenje)

Hudo drisko so opazili pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za zdravljenje driske. Od ciklov, ki so bili primerni za oceno, se je pri 3,9 % ciklov pojavila huda driska.

Opažena pogostnost hude navzeje in bruhanja je bila nižja (pri 2,1 % oz. 2,8 % bolnikov).

Pri 3,4 % bolnikov so opazili zaprtje, povezano z irinotekanom in/ali loperamidom.

Nevtropenija se je pojavila pri 82,5 % bolnikov in je bila huda ( $< 500$  nevtrofilcev/mm<sup>3</sup>) pri 9,8 % bolnikov. Od ciklov, ki so bili primerni za oceno, je v 67,3 % prišlo do znižanja na manj kot 1.000 nevtrofilcev/mm<sup>3</sup>, vključno z 2,7 %, kjer so bolniki imeli manj kot 500 nevtrofilcev/mm<sup>3</sup>. Stanje se je navadno popolnoma popravilo v 7 do 8 dneh.

O febrilni nevtropeniji so poročali pri 3,4 % bolnikih in v 0,9 % ciklusov.

Okužbe so se pojavile pri približno 2 % bolnikov (v 0,5 % ciklusov); pri približno 2,1 % bolnikov (v 0,5 % ciklusov) so bile povezane s hudo nevtropenijo, v enem primeru pa je prišlo do smrtnega izida.

O anemiji so poročali pri približno 97,2 % bolnikih (2,1 % s hemoglobinom  $< 8$  g/dl).

Trombocitopenija ( $< 100.000$  trombocitov/mm<sup>3</sup>) se je pojavila pri 32,6 % bolnikov in v 21,8 % ciklusov. Hude trombocitopenije ( $< 50.000$  trombocitov/mm<sup>3</sup>) niso opazili.

#### Akutni holinergični sindrom

Hudo prehodno obliko akutnega holinergičnega sindroma so opazili pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji.

Do hude oblike astenije je prišlo pri 6,2 % bolnikov, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji. Vzročna povezanost z irinotekanom ni bila jasno dokazana.

Pireksija v odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 6,2 % bolnikov, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji.

#### Laboratorijske preiskave

Pri 15%, 11%, 11% in 10% bolnikov so opazili prehodno zvišane serumske ravni (1. in 2. stopnje) AST, ALT, alkalne fosfataze ali bilirubina v odsotnosti progresivnih jetrnih metastaz. Prehodno zvišanje 3. stopnja je bilo opaženo pri 0 %, 0 % in 1 % bolnikov. 4. stopnje niso opazili.

Zelo redko so poročali o zvišanju amilaze in/ali lipaze.

Poročali so o redkih primerih hipokaliemije in hiponatriemije, ki sta bili povezani predvsem z drisko in bruhanjem.

#### Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah s tedenskim režimom irinotekana

V kliničnih študijah z irinotekanom so dodatno poročali o naslednjih neželenih dogodkih, povezanih z zdravilom: bolečine, sepsa, ano-rektalne bolezni, okužbe gastrointestinalnega trakta s kandido, hipomagneziemija, izpuščaji, kožni znaki, motnje v hoji, zmedenost, glavobol, sinkopa, zardevanje,

bradikardija, okužba sečil, bolečine v prsih, povišanje vrednosti gama-glutamyltransferaze, ekstrapazacija in sindrom tumorske lize, kardiovaskularne motnje (angina pektoris, srčni zastoj, miokardni infarkt, miokardna ishemija, periferna vaskularna motnja, vaskularna motnja) in tromboembolični dogodki (arterijska tromboza, cerebralni infarkt, cerebrovaskularni dogodek, globoka venska tromboza, periferna embolija, pljučna embolija, tromboflebitis, tromboza in nenadna smrt). (Glejte poglavje 4.4.)

#### Spremljanje po prihodu zdravila na trg

Pogostnost neželenih učinkov po prihodu zdravila na trg ni znana (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti).

MedDRA klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• psevdomembranski kolitis, od katerega je bil eden bakteriološko dokumentiran (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• sepsa</li> <li>• glivične okužbe*</li> <li>• virusne okužbe†</li> </ul>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocitopenija s protitrombocitnimi protitelesi</li> </ul>
Bolezni imunskega sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preobčutljivost</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>• motnje govora, ki so običajno prehodne narave, v nekaterih primerih je bil dogodek pripisan holinergičnemu sindromu, ki so ga opazili med ali kmalu po injiciranju irinotekana</li> <li>• parestezija</li> <li>• nehotene mišične kontrakcije</li> </ul>
Srčne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipertenzija (med ali po infuziji)</li> <li>• odpoved krvnega obtoka‡</li> </ul>
Žilne bolezni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipotenzija‡</li> </ul>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intersticijska pljučna bolezen, ki se pojavlja kot pljučni infiltrati, je med terapijo z irinotekanom občasna; poročali so o zgodnjih učinkih, kot je dispneja (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>• obstrukcija črevesja</li> <li>• ileus: poročali so o primerih ileusa brez predhodnega kolitisa</li> <li>• megakolon</li> <li>• gastrointestinalna krvavitev</li> <li>• kolitis; v nekaterih primerih je prišlo do zapletov kolitisa zaradi ulceracije, krvavitev, ileusa ali okužbe.</li> <li>• tiflitis</li> <li>• ishemični kolitis</li> <li>• ulcerozni kolitis</li> <li>• simptomatsko ali asimptomatsko povišani encimi trebušne slinavke</li> <li>• predrtje črevesja</li> </ul>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jetrna steatoza</li> <li>• steatohepatitis</li> </ul>
Bolezni kože in podkožja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kožne reakcije</li> </ul>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krči</li> </ul>

Bolezni sečil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okvara ledvic in akutna ledvična odpoved pri bolnikih, ki se okužijo in/ali so imajo pomanjkanje tekočin zaradi hude gastrointestinalne toksičnosti<sup>‡</sup>.</li> <li>• ledvična odpoved<sup>‡</sup></li> </ul>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcija na mestu injiciranja</li> </ul>
Preiskave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• povišana vrednost amilaze</li> <li>• povišana vrednost lipaze</li> <li>• hipokaliemija</li> <li>• hiponatriemija, v večini povezana z drisko in bruhanjem</li> <li>• Zelo redko so poročali o zvišanju transaminaz (t.j., AST in ALT) v odsotnosti progresivnih jetrnih metastaz.</li> </ul>

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

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

‡ Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do epizod dehidracije, povezane z drisko in/ali bruhanjem, ali do sepse, so opazili redke primere ledvične insuficience, hipotenzije ali srčnega popuščanja.

#### 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

### Simptomi

Opisani so primeri prevelikega odmerjanja v odmerkih do približno dvakratnega priporočenega terapevtskega odmerka, ki so lahko smrtni. Najpomembnejša opisana neželena učinka sta huda nevtropenija in huda driska.

### Obvladovanje

Proti irinotekanu ni znanega antidota. Za preprečitev dehidracije zaradi driske in za zdravljenje morebitnih infekcijskih zapletov je treba vpeljati maksimalno podporno oskrbo.

## 5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe. Oznaka ATC: L01XX19.

### Mehanizem delovanja

### Eksploimentalni podatki

Irinotekan je polsintetičen derivat kamptotecina. Je zdravilo z delovanjem na novotvorbe, ki deluje kot specifičen inhibitor topoizomeraze I DNA. V večini tkiv se s karboksilesterazo presnovi v SN-38. SN-38 na prečiščeno topoizomerazo I deluje aktivneje kot irinotekan in je proti več linijam mišjih in človeških tumorskih celic bolj citotoksičen kot irinotekan. Inhibicija topoizomeraze I DNA z irinotekanom ali SN-38 povzroči okvare ene vijačnice DNA, ki blokirajo replikacijske vilice DNA in povzročijo citotoksične učinke. Ugotovljeno je, da je citotoksično delovanje časovno odvisno in specifično za fazo S.

*In vitro* je ugotovljeno, da P-glikoprotein MDR irinotekana in SN-38 ne prepoznava pomembno in da ta dva delujeta citotoksično proti celičnim linijam, odpornim na doksorubicin in vinblastin.

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 je najpomembnejši farmakološki učinek irinotekana zavrtje acetilholinesteraze.

### Klinični podatki

#### Pri kombiniranem zdravljenju prve izbire metastatskega kolorektalnega raka

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

Študijo III. faze so izvedli pri 385 predhodno nezdravljenih bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih bodisi po shemi na 2 tedna (glejte poglavje 4.2) ali po shemi vsak teden. V shemi na 2 tedna je dajanju 180 mg/m<sup>2</sup> irinotekanijevega klorida trihidrata enkrat na 2 tedna prvi dan sledila infuzija 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 z nadaljevanjem 600 mg/m<sup>2</sup> v 22-urni intravenski infuziji). Drugi dan sta bila uporabljena folinska kislina in 5-fluorouracil v istih odmerkih in shemah. V tedenski shemi je dajanju 80 mg/m<sup>2</sup> irinotekanijevega klorida trihidrata sledila infuzija folinske kisline (500 mg/m<sup>2</sup> v 2-urni intravenski infuziji) in nato 5-fluorouracila (2300 mg/m<sup>2</sup> v 24-urni intravenski infuziji) v teku 6 tednov.

V preskušanju kombiniranega zdravljenja z obema opisanimi shemama so učinkovitost irinotekana ocenili pri 198 zdravljenih bolnikih:

	<b>Kombinirana režima (n = 198)</b>		<b>Tedenska shema (n = 50)</b>		<b>Shema na 2 tedna (n = 148)</b>	
	Irinotekanijev klorid trihidrat +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekanijev klorid trihidrat +5FU/FA	5FU/FA	Irinotekanijev klorid trihidrat + 5FU/FA	5FU/FA
Delež odziva (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Vrednost p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediani čas do napredovanja (meseči)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Vrednost p	p < 0,001		NZ		p = 0,001	
Mediano trajanje odziva (meseči)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5

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

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinska kislina

NZ: ni statistično značilno

\* Po protokolu populacijske analize

Med uporabo tedenske sheme je bila incidenca hude driske med zdravljenjem z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/FA 44,4 % in med zdravljenjem samo s 5FU/FA, 25,6 %. Incidenca hude nevtropenije (< 500 nevtrofilcev/mm<sup>3</sup>) je bila 5,8 % med zdravljenjem z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/FA, in 2,4 % med zdravljenjem samo s 5FU/FA.

Poleg tega je bil mediani čas do dokončnega poslabšanja zmogljivostnega stanja v skupini, ki je dobivala kombinacijo z irinotekanom, značilno daljši kot v skupini, ki je dobivala samo 5FU/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, nekoliko – čeprav ne značilno – boljši. To kaže, da je učinkovitost irinotekana v kombiniranem zdravljenju mogoče doseči, ne da bi poslabšali kakovost življenja.

#### V kombinaciji z bevacizumabom

Randomizirano, dvojno slepo klinično preskušanje III. faze z aktivno kontrolo je ovrednotilo bevacizumab v kombinaciji z irinotekanom/5FU/FA kot zdravljenje prve izbire pri metastatskem karcinomu kolona ali danke (študija AVF2107g). Dodatek bevacizumaba kombinaciji irinotekan/5FU/FA je statistično značilno podaljšal celotno preživetje. Klinična korist, merjena s celotnim preživetjem, se je pokazala v vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov, vključno s podskupinami po starosti, spolu, zmogljivostnem statusu, lokaciji primarnega tumorja, številu zajetih organov in trajanju metastatske bolezni. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila bevacizumab. Rezultati o učinkovitosti iz študije AVF2107g so povzeti v spodnji preglednici.

	AVF2107g	
	Krak 1 irinotekan /5FU/FA + placebo	Krak 2 irinotekan /5FU/FA + Avastin <sup>a</sup>
Število bolnikov	411	402
Celotno preživetje		
Mediani čas (meseči)	15,6	20,3
95 % interval zaupanja	14,29–16,99	18,46–24,18



Razmerje ogroženosti <sup>b</sup>		0,660
vrednost p		0,00004
Preživetje brez napredovanja		
Mediani čas (mesece)	6,2	10,6
Razmerje ogroženosti		0,54
vrednost p		< 0,0001
Celotni delež odziva		
Delež (%)	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 na 2 tedna.

<sup>b</sup>Glede na kontrolni krak.

#### 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 (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 %.

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>ORR</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 bolezn</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 5-FU/FA, ORR = objektivni delež odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom - objective response rate)

#### Zdravljenje v kombinaciji s kapecitabinom

Podatki randomizirane, kontrolirane študije III. faze (CAIRO) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 1.000 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 (1.250 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 (1.000 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 (1.000 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 (1.000 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 bolezn

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. Sto petnajst (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 2 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 (1.000 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-FU ni bil uspešen. Učinkovitost irinotekana so ocenili pri 765 bolnikih z dokumentiranim napredovanjem ob 5-FU na vstopu v študijo.

	III. faza					
	irinotekan v primerjavi s podporno oskrbo □			irinotekan v primerjavi s 5-FU		
	irinotekan n = 183	podporna oskrba n = 90	vrednosti p	irinotekan n = 127	5-FU n = 129	vrednosti p
Preživetje brez napredovanja 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
mediano preživetje (v mesecih)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

NA: ne pride v poštev (not applicable)

\*: statistično značilna razlika

V študijah II. faze, opravljenih pri 455 bolnikih s shemo odmerjanja na 3 tedne, je bilo preživetje brez napredovanja boleznih po 6 mesecih 30 %, mediano preživetje pa je bilo 9 mesecev. Mediani čas do napredovanja boleznih 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 boleznih 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 preučevali 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 Karnofskyev 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 (meseci)		OS (meseci)	
		n (%)	95 % IZ	n (%)	95 % IZ	mediana	95 % IZ	mediana	95 % IZ
<b>cetuksimab + irinotekan</b>									
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
<b>cetuksimab</b>									
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 bolnikov z obvladano boleznijo (bolniki s popolnim odzivom, z delnim odzivom ali s stabilno boleznijo vsaj 6 tednov - disease control rate), ORR = delež bolnikov z objektivnim odzivom (bolniki s popolnim ali z delnim odzivom - objective response rate), OS = čas celokupnega preživetja (overall survival time), PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (progression-free survival)

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 priporočenega odmerka  $350 \text{ mg/m}^2$  sta bili povprečni največji koncentraciji irinotekana oz. SN38 v plazmi  $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$  oz.  $56 \text{ ng/ml}$ , povprečni vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa  $34 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  oz.  $451 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  (v tem zaporedju). Na splošno se farmakokinetični parametri SN-38 med posamezniki močno razlikujejo.

### Porazdelitev

Študija faze I pri 60 bolnikih z režimom odmerjanja  $100$  do  $750 \text{ mg/m}^2$  v 30-minutni intravenski infuziji vsake tri tedne, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{ss}$ ):  $157 \text{ l/m}^2$ .

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

### Biotransformacija

V študijah masnega ravnotežja in presnove s  $^{14}\text{C}$ -označenim zdravilom se je več kot 50 % intravensko uporabljenega irinotekana izločilo kot nespremenjeno zdravilo, 33 % v blatu (v glavnem z žolčem) in 22 % v urinu.

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

- Hidrolize s karboksilesterazo v aktivni presnovek SN-38. SN-38 se v glavnem odstrani z glukuronidacijo in nato z izločanjem v žolču in skozi ledvice (manj kot 0,5 % odmerka irinotekana). Glukuronid SN-38 nato verjetno hidrolizira v črevesu.

- Oksidacije, odvisne od encimov 3A citokroma P450, razklenejo zunanji piperidinski obroč in povzročijo nastanek APC (derivat aminopentanojske kisline) in NPC (primarniaminski derivat) (glejte poglavje 4.5).

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

#### Izločanje

V študiji faze I pri 60 bolnikih z režimom odmerjanja 100 do 750 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni intravenski infuziji 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.

Bolnikom z bilirubinemijo med 1,5- in 3-kratno ZMN se očistek irinotekana zmanjša za približno 40 %. Pri teh bolnikih odmerki irinotekana 200 mg/m<sup>2</sup> doseže podobno izpostavljenost zdravilu v plazmi kot odmerki 350 mg/m<sup>2</sup> pri bolnikih z rakom, ki imajo normalne jetrne parametre.

#### Linearnost/nelinearnost

Populacijska farmakokinetična analiza irinotekana je bila izvedena pri 148 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih z različnimi režimi in različnimi odmerki v preskušanih fazi II. Farmakokinetični parametri, ocenjeni s trirazdelčnim modelom, 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 najpomembnejših 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 presovni deaktivaciji aktivnega presnovka irinotekana SN-38 v neaktivni glukuronid SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 je močno polimorfen, kar je vzrok razlikam v presovnih sposobnostih med posamezniki. Najbolj opredeljeni genetski različici UGT1A1 sta UGT1A1\*28 in UGT1A1\*6. Ti dve različici in druge prirojene pomanjkljivosti v izražanju UGT1A1 (kot sta Gilbertov sindrom in Crigler-Najjarov sindrom) so povezane z zmanjšano aktivnostjo tega encima.

Bolniki, ki imajo slabo presovo z UGT1A1 (npr. homozigotni za različice UGT1A1\*28 ali \*6), so izpostavljeni povečanemu tveganju za hude neželene učinke, kot sta nevtropenija in driska po dajanju irinotekana, kot posledica kopičenja SN-38. Glede na podatke iz več metaanaliz je tveganje večje pri bolnikih, ki prejemajo odmerke irinotekana > 180 mg/m<sup>2</sup> (glejte poglavje 4.4).

Za identifikacijo bolnikov s povečanim tveganjem za hudo nevtropenijo in drisko se lahko uporabi genotipizacija UGT1A1. Homozigoti UGT1A1\*28 se pojavljajo s pogostnostjo 8-20 % pri evropski, afriški, bližnjevzhodni in latinskoameriški populaciji. Različica \*6 je v teh populacijah skoraj odsotna. V vzhodnoazijski populaciji je pogostost \*28/\*28 približno 1-4 %, 3-8 % za \*6/\*28 in 2-6 % za \*6/\*6. V populaciji srednje in južne Azije je pogostost \*28/\*28 približno 17 %, 4 % za \*6/\*28 in 0,2 % za \*6/\*6.

### **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, ki so 13 tednov enkrat na teden dobivale največji odmerek 150 mg/m<sup>2</sup> (kar je manj kot polovica priporočenega odmerka za človeka), v 91 tednih po koncu zdravljenja niso ugotovili z zdravljenjem povezanih tumorjev.

Pri miših, podganah in psih so bile z irinotekanom izvedene študije toksičnosti posamičnih in ponavljajočih se odmerkov. Glavni toksični učinki so se pojavili v hematopoetskem in limfatičnem sistemu. Pri psih so poročali o pozni driski, povezani z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih so ugotavljali tudi alopecijo. Izrazitost teh učinkov je bila odvisna od odmerka in je bila reverzibilna.

### Plodnost

V odmerkih, manjših od terapevtskih odmerkov za človeka, je bil irinotekan teratogen pri podganah in kuncih. Pri mladičih tretiranih 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 mase posteljice, pri mladičih pa do zmanjšene stopnje preživetja in povečane stopnje vedenjskih nepravilnosti.

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi:**

sorbitol E420  
mlečna kislina  
natrijev hidroksid (do pH 3,5)  
klorovodikova kislina (do pH 3,5, če je treba)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6 (glejte tudi poglavje 4.2).

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Viala pred odprtjem*  
3 leta.

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

### *Po razredčenju*

Kemična in fizikalna stabilnost zdravila po razredčenju v priporočenih raztopinah za infundiranje (glejte poglavje 6.6) sta dokazani za 24 ur pri 30 °C in za 48 ur pri 2-8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po razredčenju. Če ni uporabljena takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika. Čas shranjevanja pripravljene raztopine normalno ne bi smel biti daljši od 24 ur pri 2 °C-8 °C, razen če je razredčevanje zdravila potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz rjavega stekla (tipa I) z zamaškom iz brombutilne gume in kovinskim (aluminijastim) pokrovčkom s polipropilensko ploščico. Viale so lahko ovite v zaščitni ovoj ali pa ne.

### *Velikosti pakiranj*

1 x 2-ml viala

1 x 5-ml viala

5 x 5-ml viala

1 x 15-ml viala

1 x 25-ml viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Tako kot druga zdravila proti novotvorbam je treba tudi zdravilo Irinotekan Teva pripraviti in z njim ravnati previdno. Uporabljati je treba očala, masko in rokavice.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravila Irinotekan Teva v stik s kožo, je treba kožo nemudoma temeljito umiti z milom in vodo. Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje zdravila Irinotekan Teva v stik s sluznico, je treba sluznico nemudoma umiti z vodo.

### Priprava raztopine za intravensko infundiranje

Kot vsa druga zdravila za injiciranje je treba tudi raztopino zdravila Irinotekan Teva pripraviti aseptično (glejte poglavje 6.3).

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

S kalibrirano brizgo aseptično izvlcite potrebno količino koncentrata za raztopino Irinotekan Teva iz viala in ga vbrizgajte v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje 0,9-% raztopino natrijevega klorida ali 5-% raztopino glukoze. Nato je treba infuzijo temeljito premešati z ročno rotacijo.

### Odlaganje

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

## 7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

## 8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/08/00797/001-005

## 9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 18. 06. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 05. 2010

**10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 02. 2022