

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irinotekan Hospira 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena viala z 2 ml vsebuje 40 mg irinotekanijevega klorida v obliki trihidrata.

Ena viala s 5 ml vsebuje 100 mg irinotekanijevega klorida v obliki trihidrata.

Ena viala s 25 ml vsebuje 500 mg irinotekanijevega klorida v obliki trihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

sorbitol (E420): 45,0 mg/ml.

Ena 40 mg/2 ml viala vsebuje 0,069 mg natrija/ml (0,14 mg).

Ena 100 mg/5 ml viala vsebuje 0,071 mg natrija/ml (0,35 mg).

Ena 500 mg/25 ml viala vsebuje 0,069 mg natrija/ml (1,77 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

pH: 3,0-3,8

Osmolarnost: 276 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Irinotekan je indiciran za zdravljenje bolnikov z napredujočim kolorektalnim rakom.

- V kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) in folinsko kislino (FA) pri bolnikih, ki še niso prejeli kemoterapije za napredujočo bolezen.
- Kot samostojno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih uveljavljena shema zdravljenja s 5-FU ni bila uspešna.

Irinotekan je, v kombinaciji s cetuksimabom, indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) in nemutirani (divji tip) gena KRAS, ki še niso prejeli predhodnega metastatskega zdravljenja ali po neuspelem zdravljenju z irinotekanom – vključno s citotoksičnim zdravljenjem (glejte poglavje 5.1).

Irinotekan je, v kombinaciji s 5-FU, FA in bevacizumabom, indiciran kot zdravilo prve izbire za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa ali danke.

Irinotekan je, v kombinaciji s kapecitabinom in bevacizumabom ali brez njega, indiciran kot zdravilo prve izbire za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za odrasle. Razredčeno raztopino irinotekana za infundiranje je treba infundirati v periferno ali centralno veno.

Priporočeno odmerjanje

Odmerki irinotekana navedeni v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila se nanašajo na mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Samostojno zdravljenje (pri predhodno zdravljenih bolnikih)

Priporočeno odmerjanje irinotekana je 350 mg/m² v obliki 30- do 90- minutne intravenske infuzije vsake tri tedne (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

Kombinirano zdravljenje (pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni)

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

- irinotekan in 5-FU/FA v shemi odmerjanja vsaka 2 tedna

Priporočeni odmerek irinotekana je 180 mg/m² enkrat vsaka 2 tedna v obliki 30- do 90-minutne intravenske infuzije, ki ji sledi infuzija FA in 5-FU.

Pri sočasnem odmerjanju in glede načina uporabe cetuksimaba z irinotekanom, glejte informacije o tem zdravilu. Navadno se uporabi enak odmerek irinotekana, kot je bil uporabljen v zadnjih ciklih zdravljenja, ki je vključevalo tudi irinotekan. Irinotekana se ne sme uporabiti prej kot 1 uro po končani infuziji cetuksimaba.

Pri sočasnem odmerjanju in glede načina uporabe bevacizumaba z irinotekanom, glejte povzetek glavnih značilnosti bevacizumaba.

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

Prilagoditve odmerjanja

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

Ob naslednji aplikaciji je treba odmerek irinotekana (in 5-FU, kadar je to potrebno) zmanjšati glede na najhujšo stopnjo neželenih učinkov med prejšnjim ciklom zdravljenja. Zdravljenje je včasih potrebno odložiti za 1 do 2 tedna, da bi lahko z zdravljenjem povezani neželeni učinki izzveneli.

V primeru naslednjih neželenih učinkov je treba naslednji odmerek irinotekana (in/ali 5FU, kadar je to potrebno) zmanjšati za 15 do 20 %:

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

Za priporočila glede spreminjanja odmerkov cetuksimaba, kadar se ga uporablja v kombinaciji z irinotekanom, je treba upoštevati informacije o tem zdravilu.

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

V skladu z povzetkom glavnih značilnosti zdravila za kapecitabin je pri uporabi kombinacije s kapecitabinom pri bolnikih, starih 65 let ali več, priporočljivo začetni odmerek kapecitabina zmanjšati na 800 mg/m² dvakrat na dan. Glejte tudi priporočila za prilagajanje odmerkov pri kombiniranem zdravljenju, ki so navedena v povzetku glavnih značilnosti zdravila za kapecitabin.

Trajanje zdravljenja

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

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter:

Samostojno zdravljenje

Začetni odmerek irinotekana je treba pri bolnikih z stanjem zmogljivosti po WHO ≤ 2 določiti glede na koncentracijo bilirubina v krvi (do 3-kratne vrednosti zgornje meje normalnega območja [ULN]). Pri bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom nad 50 % je očistek irinotekana zmanjšan (glejte poglavje 5.2), tveganje za hematotoksične učinke pa večje. Zato je treba v tej skupini bolnikov vsak teden kontrolirati celotno krvno sliko.

- Za bolnike, pri katerih znašajo ravni bilirubina do 1,5-kratne vrednosti ULN je priporočeni odmerek irinotekana 350 mg/m².
- Za bolnike, pri katerih znašajo ravni bilirubina od 1,5- do 3-kratne vrednosti ULN je priporočeni odmerek irinotekana 200 mg/m².
- Bolnikov, pri katerih so ravni bilirubina nad 3-kratno vrednostjo ULN se ne sme zdraviti z irinotekanom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ni podatkov o kombiniranem zdravljenju z irinotekanom pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Zdravljenje z irinotekanom ni priporočljivo pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, ker študij pri tej skupini bolnikov niso izvedli (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši

Specifičnih farmakokinetičnih študij pri starejših ljudeh niso izvedli. Ker pa so pri tej populaciji bolj pogosto zmanjšane biološke funkcije, je treba odmerek skrbno določiti. Ta skupina bolnikov potrebuje intenzivnejši nadzor (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Kronična vnetna bolezen črevesa in/ali obstrukcija črevesa (glejte poglavje 4.4).

Anamneza hudih preobčutljivostnih reakcij na irinotekanijev klorid trihidrat ali katerokoli pomožno snov zdravila, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavji 4.6 in 4.4).

Bilirubin > 3-kratne vrednosti ULN (glejte poglavje 4.4).

Huda odpoved kostnega mozga.

Stanje zmogljivosti po WHO > 2.

Sočasna uporaba s šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

Glede dodatnih kontraindikacij za cetuksimab ali bevacizumab ali kapecitabin, glejte informacije za ta zdravila.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Irinotekan se sme uporabljati le v specializiranih enotah za zdravljenje s citostatiki in samo pod nadzorom zdravnika, izkušenega na področju onkološke kemoterapije.

Glede na naravo in incidenco neželenih učinkov se sme irinotekan v naslednjih primerih predpisati le po pretehtanju pričakovanih koristi v primerjavi z možnimi tveganji zdravljenja:

- pri bolnikih z dejavnikom tveganja, zlasti tistih, ki imajo stanje zmogljivosti po WHO = 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 ob pojavu pozne driske). Pri takih bolnikih je priporočljiv skrben bolnišnični nadzor.

Pri samostojnem zdravljenju se irinotekan običajno uporablja v shemi odmerjanja na 3 tedne. Vendar je pri bolnikih, ki bi potrebovali natančnejše spremljanje ali jih posebej ogroža huda nevtropenija, mogoče razmisliti o tedenski shemi odmerjanja (glejte 5. poglavje).

Pozna driska

Bolniki morajo biti seznanjeni z nevarnostjo pozne driske, t.j. driske, ki se lahko pojavi več kot 24 ur po uporabi irinotekana, v katerikoli fazi pred naslednjim ciklusom zdravljenja. Pri samostojnem zdravljenju je bila srednja vrednost (mediana) časa pojava prvega tekočega blata 5 dni po infuziji irinotekana. Bolniki morajo o njegovem pojavu hitro obvestiti zdravnika in takoj začeti ustrezno zdravljenje.

Bolniki, pri katerih je tveganje za pojav driske večje, so tisti, ki so se prej zdravili z obsevanjem trebuha ali medenice, tisti z izhodiščno povečanimi vrednostmi levkocitov, tisti s stanjem zmogljivosti ≥ 2 in ženske. Nepravilno zdravljena driska je lahko življenjsko nevarna, zlasti če je bolnik obenem nevtropeničen.

Takoj po pojavu prvega tekočega blata mora bolnik začeti piti veliko napitkov z elektroliti in mora nemudoma začeti ustrezno antidiaroično zdravljenje. Potrebno je zagotoviti, da bodo na oddelku, kjer

so irinotekan aplicirali, predpisali tudi antidiaroično zdravljenje. Ob odpustu iz bolnišnice je treba bolnikom predpisati zdravila, da lahko začnejo drisko zdraviti takoj, ko se ta pojavi. Poleg tega morajo, kadar/če se pojavi driska, obvestiti svojega zdravnika ali oddelek, kjer so prejeli irinotekan.

Trenutno priporočeno antidiaroično zdravljenje obsega velike odmerke loperamida (4 mg kot začetni odmerek, nato po 2 mg vsaki 2 uri). Zdravljenje se mora nadaljevati še 12 ur po zadnjem tekočem blatu in se ga ne sme spreminjati. V nobenem primeru se loperamida v teh odmerkih ne sme uporabljati dlje kot 48 ur zapored, ker obstaja nevarnost pojava paralitičnega ileusa. Zdravljenje pa mora trajati najmanj 12 ur.

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

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

- driske, ki jo spremlja povišana telesna temperatura,
- hude driske (take, ki zahteva intravensko rehidracijo),
- driske, ki traja več kot 48 ur po začetku zdravljenja z velikimi odmerki loperamida.

Loperamida se ne sme uporabljati preventivno, niti pri bolnikih, ki so že v prejšnjih ciklikih imeli pozno drisko. Bolnikom, ki so imeli hudo drisko, je v naslednjih ciklikih priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Med zdravljenjem z irinotekanom so priporočljive tedenske kontrole celotne krvne slike. Bolniki morajo biti seznanjeni z nevarnostjo nevtropenije in s tem, kako pomemben znak je povišana telesna temperatura. Febilna nevtropenija (temperatura > 38 °C in ≤ 1.000 nevtrofilcev/mm³) zahteva nujno bolnišnično zdravljenje s širokospektralnimi intravenskimi antibiotiki.

Bolnikom, pri katerih so se pojavili hudi hematološki učinki, je pri naslednjih odmerjanjih priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo drisko obstaja večje tveganje za pojav okužb in hematoloških neželenih učinkov. Pri teh bolnikih je treba pregledati celotno krvno sliko.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT1A1)

UGT1A1 (uridindifosfat glukuronozil-transferaza 1A1) detoksificira presnovek SN-38 v glukuronid SN-38. Pri posameznikih s prirojenim pomanjkanjem UGT1A1 (Crigler-Najjarovim sindromom tipa 1 in tipa 2 ali posamezniki, ki so homozigoti za alel UGT1A1*28 [Gilbertov sindrom]) obstaja tveganje za zastrupitev z irinotekanom. Pri teh bolnikih je treba premisliti o uporabi manjšega začetnega odmerka.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Pred prvim zdravljenjem in pred vsakim ciklom zdravljenja je treba opraviti teste delovanja jeter.

Bolniki s hiperbilirubinemijo (vrednosti bilirubina v območju od 1,5- do 3-kratne vrednosti ULN) imajo zmanjšan očistek irinotekana (glejte poglavje 5.2) in zato povečano tveganje za hematotoksičnost. Pri teh bolnikih so potrebne tedenske kontrole celotne krvne slike. Pri bolnikih z vrednostjo bilirubina $>$ od 3-kratne vrednosti ULN glejte poglavje 4.3.

Navzea in bruhanje

Pred vsakim zdravljenjem z irinotekanom je priporočljivo preventivno zdravljenje z antiemetiki. O navzei in bruhanju so pogosto poročali. 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 določeni drugi znaki in simptomi, kot so znojenje, krči v trebuhu, mioza in slinjenje), je treba uporabiti atropinijev sulfat (0,25 mg subkutano), če ni klinično kontraindiciran (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z astmo. Pri bolnikih, ki so doživeli akuten in hud holinergični sindrom, je pred vsakim nadaljnjim zdravljenjem z irinotekanom priporočljivo preventivno uporabiti atropinijev sulfat.

Bolezni dihal

Pri zdravljenju z irinotekanom lahko občasno pride do intersticijske pljučne bolezni, ki se kaže v obliki pljučnih infiltratov. Intersticijska pljučna bolezen je lahko za bolnika usodna. Dejavniki tveganja, ki so lahko povezani s pojavom intersticijske pljučne bolezni, vključujejo uporabo pnevmotoksičnih zdravil, zdravljenja z obsevanjem ter rasti dejavnikov. Bolnike z dejavniki tveganja je treba pred zdravljenjem z irinotekanom in med njim pozorno spremljati glede težav z dihanjem.

Ekstravazacija

Čeprav irinotekan ni znan kot povzročitelj nastajanja vezikul, je vendarle potrebna previdnost, da se izognemo ekstravazaciji. Mesto infundiranja je zato potrebno skrbno opazovati glede znakov vnetja. Če se pojavi ekstravazacija, je priporočljivo mesto pojava izpirati in hladiti z ledom.

Srčne bolezni

Po zdravljenju z irinotekanom so predvsem pri bolnikih, ki so imeli prisotno srčno bolezen, druge znane dejavnike tveganja za srčne bolezni ali so bili predhodno zdravljeni s citotoksično kemoterapijo, opazili ishemične miokardne dogodke (glejte poglavje 4.8).

Posledično je treba bolnike z znanimi dejavniki tveganja skrbno spremljati in z ustreznimi ukrepi poskusiti zmanjšati vse spremenljive dejavnike tveganja (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija).

Učinek imunosupresivov/povečana dovzetnost za okužbe

Dajanje živih ali oslabljenih živih cepiv bolnikom, ki imajo zaradi prejemanja kemoterapevtikov vključno z irinotekanom oslavljen imunski sistem, lahko povzroči resne ali smrtno nevarne okužbe. Pri bolnikih, ki prejemajo irinotekan, se je treba izogibati cepljenju z živimi cepivi. Cepljenje se lahko izvede z mrtvimi ali inaktiviranimi cepivi, vendar pa je odziv na taka cepiva lahko zmanjšan.

Starejši

Ker je pri starejših bolnikih zmanjšanje funkcije vitalnih organov, npr. delovanja jeter, pogostejše, je treba pri zdravljenju z irinotekanom odmerek pri tej skupini določiti bolj previdno (glejte poglavje 4.2).

Kronična vnetna črevesna bolezen in/ali zapora črevesa

Bolnikov se ne sme zdraviti z irinotekanom, dokler zapora črevesa ni odpravljena (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri tej skupini bolnikov študije niso bile opravljene (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Drugo

Ker zdravilo vsebuje sorbitol, ni primerno za bolnike s podedovano intoleranco za fruktozo. Pri bolnikih, ki so doživeli epizode dehidracije zaradi driske in/ali bruhanja ali sepse, so v redkih primerih opazili ledvično odpoved, hipotenzijo ali cirkulacijsko odpoved.

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

Sočasna uporaba irinotekana in močnih zaviralcev (npr. ketokonazola) ali induktorjev (npr. rifampicina, karbamazepina, fenobarbitala, fenitoina, šentjanževke) citokroma P450 3A4 (CYP3A4) lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se jim je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije med irinotekanom in živčno-mišičnimi blokatorji ni mogoče izključiti. Irinotekan deluje kot antiholinesteraza, zdravila z antiholinesteraznim delovanjem pa lahko podaljšajo učinek živčno-mišične blokade suksametonija in delujejo antagonistično na živčno-mišično blokado z nedepolarizirajočimi zdravili.

Več študij je pokazalo, da sočasna uporaba zdravil, ki inducirajo citokrom P450 3A (CYP3A) kot so antiepileptiki (npr. karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin), zmanjša izpostavljenost irinotekanu, SN-38 in glukuronidu SN-38 ter zmanjša farmakodinamične učinke. Učinki takšnih antiepileptikov so se kazali z zmanjšanjem AUC SN-38 in SN-38G za 50 % ali več. Poleg tega indukcija CYP3A encimov pospeši tako glukuronidacijo kot izločanje z žolčem in ti učinki lahko igrajo pomembno vlogo pri zmanjšani izpostavljenosti irinotekanu in njegovim presnovkom.

V študiji je sočasna uporaba ketokonazola v primerjavi z uporabo samega irinotekana zmanjšala AUC glavnega oksidativnega presnovka APC za 87 % in zvečala AUC SN-38 za 109 %. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da zavirajo (npr. ketokonazol) ali inducirajo (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ali rifampicin) presnovo zdravil s CYP3A4. Sočasna uporaba irinotekana z zaviralcem ali induktorjem te presnovne poti lahko spremeni presnovo irinotekana in se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

V majhni farmakokinetični študiji (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 koncentracijo SN-38 v plazmi, zato se je z irinotekanom ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba 5-FU/FA pri kombiniranem režimu odmerjanja ne spremeni farmakokinetike irinotekana.

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

V eni študiji so bile koncentracije irinotekana pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan/5-FU/FA samostojno podobne kot pri tistih, ki so prejeli irinotekan/5-FU/FA v kombinaciji z bevacizumabom. Koncentracije aktivnega presnovka irinotekana, SN-38, so analizirali pri delu bolnikov (približno 30 na terapevtski krak). Koncentracije SN-38 so bile v povprečju 33 % večje pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan/5-FU/FA v kombinaciji z bevacizumabom v primerjavi s tistimi bolniki, ki so prejeli irinotekan/5-FU/FA. Zaradi velikih razlik med bolniki in omejenega vzorca ni gotovo, ali je ugotovljeno povečanje ravni SN-38 povzročil bevacizumab. Opažen je bil rahel porast neželenih dogodkov driske in levkocitopenije. Pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan/5-FU/FA v kombinaciji z bevacizumabom so poročali o več zmanjšanih odmerkov.

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

Atazanavirjev sulfat

Sočasna uporaba z atazanavirjevim sulfatom, inhibitorjem CYP3A4 in UGT1A1, lahko povzroči zvečanje sistemske izpostavljenosti aktivnemu presnovku irinotekana SN-38. Ob sočasni uporabi teh dveh zdravil je treba upoštevati ta učinek.

Medsebojna delovanja, skupna vsem citotoksikom:

Zaradi povečanega tveganja za trombotične dogodke pri boleznih tumorskega izvora, je uporaba antikoagulantov pogosta. Če uporabimo antikoagulanse, ki delujejo kot antagonisti vitamina K, je zaradi njihovega ozkega terapevtskega indeksa, velike intra-individualne variabilnosti v trombogenosti krvi in možnosti medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulansi ter kemoterapijo proti raku potrebno pogostejše spremljanje INR (International Normalized Ratio).

Sočasna uporaba kontraindicirana

- cepivo proti rumeni mrzlici: tveganje generaliziranih smrtno nevarnih reakcij na cepiva

Sočasna uporaba ni priporočljiva

- živa oslABLJENA cepiva (razen cepivo proti rumeni mrzlici): tveganje sistemskih, lahko smrtno nevarnih bolezni (npr. okužbe). To tveganje je povečano pri osebah, ki zaradi prisotne bolezni že imajo oslABLJEN imunski sistem.

Uporabite inaktivirano cepivo, kjer je prisotno tako stanje (poliomielitis).

- fenitoin: obstaja tveganje za poslabšanje konvulzij zaradi zmanjšanja absorpcije fenitoina iz prebavil, ki ga povzroči citotoksično zdravilo

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati

- ciklosporin, takrolimus: prekomerna imunosupresija s tveganjem za proliferacijo limfocitov

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi irinotekana pri nosečnicah ni podatkov. Dokazano je embriotoksično in teratogeno delovanje na živalih (glejte poglavje 5.3). Zato na osnovi rezultatov študij na živalih in mehanizma delovanja irinotekana tega zdravila ne smemo uporabljati med nosečnostjo, še zlasti ne v prvem trimesečju, razen kadar je to nujno potrebno. V vsakem posameznem primeru je treba pretehtati prednosti zdravljenja glede na možno tveganje za plod.

Plodnost

Ženske v rodni dobi in bolniki moškega spola morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito med in do tri mesece po zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Ni podatkov o vplivu irinotekana na plodnost pri ljudeh. Pri živalih so bili dokumentirani škodljivi učinki na plodnost potomcev (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se irinotekan izloča v materino mleko. Pri podganah v obdobju laktacije so v mleku odkrili s ¹⁴C označeni irinotekan. Zaradi možnosti pojava neželenih škodljivih učinkov pri dojenčkih, 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 omotice in motenj vida, ki se lahko pojavijo v 24 urah po prejemu irinotekana, in jim naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, če se ti simptomi pojavijo.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, zbrani v tem poglavju, se nanašajo na irinotekan. Ni dokazov, da cetuksimab vpliva na varnost uporabe irinotekana ali obratno. Pri sočasni uporabi s cetuksimabom so bili dodatno zabeleženi neželeni učinki tisti, ki so bili pričakovani zaradi jemanja cetuksimaba (npr. akneformni izpuščaji 88 %). Zato glejte tudi informacije o zdravlilu s cetuksimabom.

Za informacije o neželenih učinkih pri sočasnem jemanju z bevacizumabom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za bevacizumab.

Neželeni učinki, ki so jih pri kombiniranem zdravljenju s kapecitabinom in irinotekanom opazili poleg neželenih učinkov, ki se pojavijo pri monoterapiji s kapecitabinom ali pa se so se ti pojavili pogosteje kot pri monoterapiji s kapecitabinom, vključujejo zelo pogoste neželene učinke vseh stopenj: trombozo/embolizem, pogoste neželene učinke vseh stopenj: preobčutljivostno reakcijo, srčno ishemijsko/infarkt ter pogoste neželene učinke 3. in 4. stopnje: zvišano telesno temperaturo z nevtropenijo. Za popoln seznam neželenih učinkov kapecitabina, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kapecitabin.

Neželeni učinki 3. in 4. stopnje, o katerih so poročali pri kombiniranem zdravljenju s kapecitabinom in irinotekanom ter bevacizumabom poleg neželenih učinkov, ki se pojavijo pri monoterapiji s kapecitabinom ali so se ti pojavili pogosteje kot pri monoterapiji s kapecitabinom pogosto vključujejo neželene učinke 3. in 4. stopnje: nevtropenijo, trombozo/embolizem, hipertenzijo in srčno ishemijsko/infarkt. Za popoln seznam neželenih učinkov kapecitabina in bevacizumaba, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kapecitabin ali bevacizumab.

O naslednjih neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo irinotekana, so poročali pri 765 bolnikih, ki so ga prejeli kot samostojno zdravljenje v priporočenem odmerku 350 mg/m², in pri 145 bolnikih, ki so ga prejeli v kombiniranem zdravljenju s 5-FU/FA vsaka 2 tedna v priporočenem odmerku 180 mg/m².

Neželeni učinki so navedeni v spodnji razpredelnici, upoštevajoč razvrstitev pogostnosti po MedDRA. V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti: ≥ 1/10

Pogosti: ≥ 1/100 do < 1/10

Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$

Zelo redki: $< 1/10.000$; neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Pri bolnikih s sepsa so opazili pojav ledvične insuficience, hipotenzije ali kardiocirkulatorne odpovedi.
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	nevtropenija (reverzibilna in ni kumulativna) anemija trombocitopenija (v primeru kombiniranega zdravljenja) epizode okužb (pri samostojnem zdravljenju)
	Pogosti	febrilna nevtropenija epizode okužb (v primeru kombiniranega zdravljenja) epizode okužb v povezavi s hudo nevtropenijo, ki so v 3 primerih povzročile smrt trombocitopenija (pri samostojnem zdravljenju)
	Zelo redki	Poročali so o enem primeru periferne trombocitopenije s protitrombocitnimi protitelesi.
Bolezni imunskega sistema	Občasni	zmerne alergijske reakcije
	Redki	anafilaktične/anafilaktoidne reakcije
Presnovne in prehranske motnje	Zelo redki	toksični učinki presnovkov, ki nastanejo ob razpadu rakavih celic («tumour lysis syndrome»)
Bolezni živčevja	Zelo redki	prehodne motnje govora
Srčne bolezni	Redki	hipertenzija med in po infuziji
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni	intersticijska pljučna bolezen, ki se kaže v obliki pljučnih infiltratov zgodnji učinki kot na primer dispneja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	huda pozna driska huda navzea in bruhanje (pri samostojnem zdravljenju)
	Pogosti	huda navzea in bruhanje (pri kombiniranem zdravljenju) epizode dehidracije (povezane z drisko in/ali bruhanjem) zaprtje povezano z irinotekanom in/ali loperamidom
	Občasni	pseudomembranski kolitis (en primer je bil bakteriološko zabeležen: <i>Clostridium difficile</i>) ledvična insuficienca, hipotenzija ali kardiocirkulatorna odpoved, ki je posledica dehidracije povezane z drisko in/ali bruhanjem zapora črevesa, ileus ali krvavitve v prebavilih
	Redki	kolitis, vključno s tiflitisom, ishemični in ulcerozni kolitis perforacija črevesa drugi blagi učinki so anoreksija, bolečine v trebuhu in mukozitis simptomatski ali asimptomatski pankreatitis
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	alopecija (reverzibilna)
	Občasni	blage kožne reakcije
Bolezni mišično-	Redki	zgodnji učinki kot so mišične kontrakcije ali krči in

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
skeletnega sistema in vezivnega tkiva		parestezije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	povišana telesna temperatura ob odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije (pri samostojnem zdravljenju)
	Pogosti	hud prehodni akutni holinergični sindrom (glavni simptomi so bili opredeljeni kot zgodnja driska in drugi simptomi, kot so bolečine v trebuhu, konjunktivitis, rinitis, hipotenzija, vazodilatacija, znojenje, mrzlica, splošno slabo počutje, omotica, motnje vida, mioza, solzenje in povečano slinjenje) astenija povišana telesna temperatura ob odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije pri kombiniranem zdravljenju
	Občasni	reakcije na mestu infundiranja
Preiskave	Zelo pogosti	Med kombiniranim zdravljenjem so opazili prehodno povečanje serumske ravni (stopnji 1 in 2) transaminaz (ALT in AST), alkalne fosfataze ali bilirubina brez napredovanja zasevkov v jetrih.
	Pogosti	Med samostojnim zdravljenjem so opazili prehodno in blago do zmerno povečanje serumskih ravni transaminaz (ALT in AST), alkalne fosfataze ali bilirubina brez napredovanja zasevkov v jetrih. Prehodno in blago do zmerno povečanje serumske ravni kreatinina. Prehodno povečanje serumske ravni bilirubina (stopnja 3) pri kombiniranem zdravljenju.
	Redki	hipokaliemija hiponatriemija
	Zelo redki	povečane vrednosti amilaz in/ali lipaz

Najpogostejši ($\geq 1/10$) neželeni učinek, ki mora pomeniti omejitev odmerka irinotekana, je pozna driska (ki se pojavi več kot 24 ur po prejetju) in boleznina krvi, vključno z nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo.

Pogosto so poročali o hudem prehodnem akutnem holinergičnem sindromu. Glavni simptomi vključujejo zgodnjo drisko in različne druge simptome 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 irinotekana. Ti simptomi izvenijo po uporabi atropina (glejte poglavje 4.4).

Pozna driska

Pri samostojnem zdravljenju so hudo drisko opažali pri 20 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladovanje driske. Med cikli, ki jih je bilo mogoče oceniti, je bila v 14 % opažena huda driska. Mediani čas pojava prvega tekočega blata je bil 5. dan po infuziji irinotekana.

Pri kombiniranem zdravljenju so hudo drisko opažali pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladovanje driske. Med cikli zdravljenja, ki jih je bilo mogoče oceniti, je bila pri 3,9 % opažena huda driska.

Bolezni krvi

Neutropenija

Neutropenija je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; mediani čas do točke najmanjšega števila nevtrofilcev je bil 8 dni, tako pri samostojnem kot pri kombiniranem zdravljenju.

Pri samostojnem zdravljenju so neutropenijo ugotovili pri 78,7 % bolnikov in je bila huda (< 500 nevtrofilcev/mm³) pri 22,6 % bolnikov. V ciklikih zdravljenja, ki jih je bilo mogoče oceniti, je imelo 18 % < 1.000 nevtrofilcev/mm³, vključno s 7,6 %, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/mm³. Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo do 22. dneva. O povišani telesni temperaturi s hudo neutropenijo so poročali pri 6,2 % bolnikov in v 1,7 % ciklusov zdravljenja. Epizode okužb so se pojavile pri okoli 10,3 % bolnikov (2,5 % ciklusov zdravljenja); s hudo neutropenijo so bile povezane pri okoli 5,3 % bolnikov (1,1 % ciklusov zdravljenja) in so v 2 primerih povzročile smrt.

Pri kombiniranem zdravljenju so neutropenijo ugotovili pri 82,5 % bolnikov in je bila huda (< 500 nevtrofilcev/mm³) pri 9,8 % bolnikov. V ciklikih zdravljenja, ki jih je bilo mogoče oceniti, je bilo pri 67,3 % < 1.000 nevtrofilcev/mm³, vključno z 2,7 %, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/mm³. Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo v 7 do 8 dneh.

O povišani telesni temperaturi z neutropenijo so poročali pri 3,4 % bolnikov in 0,9 % ciklusov zdravljenja. Epizode okužb so se pojavile pri okoli 2 % bolnikov (0,5 % ciklusov zdravljenja); s hudo neutropenijo so bile povezane pri okoli 2,1 % bolnikov (0,5 % ciklov zdravljenja) in so v 1 primeru povzročile smrt.

Anemija

Pri samostojnem zdravljenju:

Anemija je bila opisana pri okoli 58,7 % bolnikov (8 % s hemoglobinom < 80 g/l in 0,9 % s hemoglobinom < 65 g/l).

Pri kombiniranem zdravljenju:

Anemija je bila opisana pri 97,2 % bolnikov (2,1 % s hemoglobinom < 8 g/dl).

Trombocitopenija

Pri samostojnem zdravljenju:

Trombocitopenijo (< 100.000 trombocitov/mm³) so opazili pri 7,4 % bolnikov in v 1,8 % ciklusov zdravljenja, s številom trombocitov ≤ 50.000 /mm³ pri 0,9 % bolnikov in v 0,2 % ciklusov zdravljenja. Pri skoraj vseh bolnikih se je stanje popravilo do 22. dneva.

Pri kombiniranem zdravljenju:

Trombocitopenijo (< 100.000 trombocitov/mm³) so opažali pri 32,6 % bolnikov in v 21,8 % ciklusov zdravljenja. Hude trombocitopenije (< 50.000 trombocitov/mm³) niso opazili.

V obdobju po začetku trženja so poročali o enem primeru periferne trombocitopenije z nastajanjem protitrombocitnih protiteles.

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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisani so bili primeri prevelikega odmerjanja v odmerkih do približno dvakratnega priporočenega terapevtskega odmerka, ki se lahko končajo s smrtjo. Najpomembnejša opisana neželena učinka sta bila huda nevtropenija in huda driska. Proti irinotekanu ni znanega antidota. Za preprečitev dehidracije zaradi driske in za zdravljenje morebitnih infekcijskih zapletov je treba začeti z maksimalnim podpornim zdravljenjem.

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 zdravilo z delovanjem na novotvorbe, ki deluje kot specifični inhibitor DNA-topoizomeraze tipa I. V večini tkiv se s karboksilesterazo presnovi v SN-38, ki na prečiščeno topoizomerazo tipa I deluje aktivneje kot irinotekan in na več linij tumorskih celic glodalcev in ljudi deluje bolj citotoksično kot irinotekan. Inhibicija DNA-topoizomeraze tipa I z irinotekanom ali SN-38 povzroči lezije ene vijačnice DNA, kar prepreči tvorbo replikacijskih vilic DNA in ima citotoksični učinek. Ugotovljeno je, da je citotoksična aktivnost časovno odvisna in specifična za fazo S.

In vitro je bilo ugotovljeno, da P-glikoprotein MDR irinotekana in SN-38 ne prepozna pomembno in da ta dva delujeta citotoksično na celične linije, odporne proti doksorubicinu in vinblastinu.

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

Poleg protitumorskega delovanja je najpomembnejši farmakološki učinek irinotekana inhibicija acetilholinesteraze.

Klinični podatki

Samostojno zdravljenje, kot zdravilo druge izbire pri zdravljenju metastatskega kolorektalnega raka

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

	III. faza					
	Irinotekan v primerjavi z najboljšo podporno oskrbo (NPO)			Irinotekan v primerjavi s 5-FU		
	Irinotekan	NPO	Vrednosti	Irinotekan	5-FU	Vrednosti
	n = 183	n = 90	p	n = 127	n = 129	p
Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih (%)	NP	NP		33,5	26,7	p=0.03
Preživetje po 12 mesecih (%)	36,2	13,8	p=0.0001	44,8	32,4	p=0.0351
Mediano preživetje (meseči)	9,2	6,5	p=0.0001	10,8	8,5	p=0.0351

NP: Ne pride v poštev

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

Poleg tega so pri 304 bolnikih opravili neprimerjalne študije faze II s shemo odmerjanja vsak teden po 125 mg/m² v 90-minutni intravenski infuziji 4 tedne zapored, čemur je sledil 2-tedenski premor. V teh študijah je bil mediani čas do napredovanja bolezni 17 tednov, mediano preživetje pa 10 mesecev. Varnostni profil je bil pri tedenski shemi odmerjanja pri 193 bolnikih z začetnim odmerkom 125 mg/m² podoben kot pri shemi odmerjanja na vsake 3 tedne. Mediani čas pojava prvega tekočega blata je bil 11. dan.

Kombinirano zdravljenje, kot zdravilo prve izbire pri zdravljenju metastatskega kolorektalnega raka

Kombinirano zdravljenje s folinsko kislino in 5-fluorouracilom

Študijo faze III so opravili pri 385 predhodno nezdravljenih bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih bodisi po shemi odmerjanja na vsaka 2 tedna (glejte poglavje 4.2) ali po tedenski shemi. V shemi odmerjanja na vsaka 2 tedna je po dajanju irinotekana 180 mg/m² na 1. dan vsaka 2 tedna sledila infuzija FA (200 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji) in 5-FU (400 mg/m² v intravenskem bolusu in nato 600 mg/m² v 22-urni intravenski infuziji). Drugi dan sta bila FA in 5-FU aplicirana v enakih odmerkih in razporedih. V tedenski shemi odmerjanja je dajanju 80 mg/m² irinotekana sledila infuzija FA (500 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji) in nato 5-FU (2300 mg/m² v 24-urni intravenski infuziji) 6 tednov.

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

	Kombinirana režima (n=198)		Tedenska shema (n=50)		Shema vsaka 2 tedna (n=148)	
	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA	Irin. +5-FU/FA	5FU/FA
Delež oziva (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *

	vrednost p	p<0.001		p=0.045		p=0.005	
Mediani čas do napredovanja bolezni (meseči)		6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
	vrednost p	p<0.001		NS		p=0.001	
Mediano trajanje odgovora (meseči)		9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
	vrednost p	NS		p=0.043		NS	
Mediano trajanje odgovora in stabilizacije (meseči)		8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
	vrednost p	p<0.001		NS		p=0.003	
Mediani čas do neuspeha zdravljenja (meseči)		5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
	vrednost p	p=0.0014		NS		p<0.001	
Mediano preživetje (meseči)		16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
	vrednost p	p=0.028		NS		p=0.041	

Irin: irinotekan

5-FU: 5-fluorouracil,

FA: folinska kislina,

NS: ni statistično pomembno,

*: po protokolu populacijske analize

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

Poleg tega je bil mediani čas do dokončnega poslabšanja stanja zmogljivosti v skupini, ki je prejela kombinacijo z irinotekanom, pomembno daljši kot v skupini, ki je dobivala samo 5-FU/FA (p=0,046).

Kakovost življenja so v tej študiji faze III ocenili z vprašalnikom EORTC QLQ-C30. Čas do dokončnega poslabšanja je bil v skupinah z irinotekanom vselej daljši. Izboljšanje zdravstvenega stanja/kakovosti življenja (Global Health Status/Quality of Life) je bilo v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje z irinotekanom, rahlo, čeprav ne pomembno večje, kar kaže, da je učinkovitost irinotekana v kombiniranem zdravljenju mogoče doseči, ne da bi poslabšali kakovost življenja.

Kombinirano zdravljenje s cetuksimabom

EMR 62 202-013: V tej randomizirani študiji so pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki še niso bili zdravljeni zaradi metastatske bolezni, primerjali kombinirano zdravljenje s cetuksimabom in irinotekanom ter infundiranim 5-fluorouracil/folinsko kislino (5-FU/FA) (599 bolnikov) z enako kemoterapijo, kot samostojnim zdravljenjem (599 bolnikov). Delež bolnikov s tumorji z nemutiranim tipom gena KRAS v populaciji bolnikov, ki so jim lahko ocenili status KRAS, je bil 64 %.

Podatki o učinkovitosti, ki so bili zbrani v tej študiji, so povzeti v spodnji preglednici:

	Celotna populacija		Populacija z nemutiranim tipom gena KRAS	
Spremenljivka/statistika	Cetuximab in FOLFIRI (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Cetuximab in FOLFIRI (n=172)	FOLFIRI (n=176)
ORR				
% (95-odstotni 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
PFS		
Razmerje tveganja (95-odstotni 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 infundirani 5-FU/FA; ORR (objective response rate) = objektivna stopnja odgovora (bolniki s popolnim odgovorom ali delnim odgovorom); PFS (progression-free survival time) = čas preživetja brez napredovanja bolezni

Kombinirano zdravljenje s cetuksimabom po neuspešnem zdravljenju z irinotekanom – vključno s citotoksičnim zdravljenjem

Učinkovitost kombinacije cetuksimaba in irinotekana so raziskali v dveh kliničnih študijah. Kombinirano zdravljenje je prejelo skupno 356 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo EGFR, z zmogljivostnim statusom po Karnofoskyu najmanj 60 %, vendar je večina imela zmogljivostni status po Karnofoskyu \geq 80 %, nedavno citotoksično zdravljenje pa je bilo neuspešno.

EMR 62 202-007: Ta randomizirana študija je primerjala kombinacijo cetuksimaba in irinotekana (218 bolnikov) s samostojnim zdravljenjem s cetuksimabom (111 bolnikov).

IMCL CP02-9923: Ta odprta študija z enim krakom je raziskovala kombinirano zdravljenje pri 138 bolnikih.

Podatke o učinkovitosti teh študij povzema spodnja razpredelnica.

študija	n	ODO		DOB		PBN (meseci)		CP (meseci)	
		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
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuksimab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

IZ = interval zaupanja; DOB = delež obvladanja bolezni (bolniki s popolnim odzivom, delnim odzivom ali vsaj 6 tednov stabilno boleznijo); ODO = objektivni delež odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom); CP = čas celotnega preživetja; PBN = preživetje brez napredovanja bolezni

Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s cetuksimabom in irinotekanom je bila večja od učinkovitosti samostojnega zdravljenja s cetuksimabom, kar zadeva objektivni delež odziva (ODO), delež obvladanja bolezni (DOB) in preživetje brez napredovanja bolezni (PBN). Randomizirano preskušanje ni pokazalo učinka na celokupno preživetje (razmerje ogroženosti 0,91, $p = 0,48$).

Kombinirano zdravljenje z bevacizumabom

V randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju III. faze z aktivno kontrolo so preučili uporabo bevacizumaba v kombinaciji z irinotekanom/5-FU/FA, kot zdravljenjem prve izbire pri metastatskem raku debelega črevesa in danke (študija AVF2107g). Dodatek bevacizumaba h kombinaciji irinotekan/5-FU/FA je statistično pomembno podaljšal celokupno preživetje. Klinična korist, katere merilo je bilo celokupno preživetje, se je pokazala pri vseh vnaprej določenih

podskupinah bolnikov, vključno s tistimi, definiranimi glede na starost, spol, zmogljivostni status, lokacijo primarnega tumorja, število prizadetih organov in trajanje metastatske bolezni. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za bevacizumab. Rezultati učinkovitosti iz študije AVF2107g so povzeti v spodnji razpredelnici.

	Krak 1 irinotekan/5-FU/FA/placebo	Krak 2 irinotekan/5-FU/FA/bevacizumab ^a
Število bolnikov	411	402
Celokupno preživetje		
<i>Mediani čas [mesece]</i>	15,6	20,3
<i>95 % interval zaupanja</i>	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<i>Razmerje ogroženosti^b</i>		0,660
<i>vrednost p</i>		0,00004
Preživetje brez napredovanja bolezni		
<i>Mediani čas [mesece]</i>	6,2	10,6
<i>Razmerje ogroženosti^b</i>		0,54
<i>vrednost p</i>		< 0,0001
Celotni delež odziva		
<i>Delež [%]</i>	34,8	44,8
<i>95 % interval zaupanja</i>	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<i>vrednost p</i>		0,0036
Trajanje odziva		
<i>Mediani čas [mesece]</i>	7,1	10,4
<i>25 – 75 percentil [mesece]</i>	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0
^a 5 mg/kg vsaka 2 tedna; ^b Glede na kontrolni krak.		

Kombinirano zdravljenje s kapecitabinom

Podatki iz randomizirane, kontrolirane študije faze III (CAIRO) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 1000 mg/m² 2 tedna, vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. V skupino, ki je prejela zaporedno zdravljenje (n = 410) in skupino, ki je prejela kombinirano zdravljenje (n = 410), so randomizirali 820 bolnikov. Zaporedno zdravljenje je vključevalo zdravljenje s kapecitabinom (1250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) v prvi liniji, z irinotekanom (350 mg/m² 1. dan) v drugi liniji in s kombinacijo kapecitabina (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan) v tretji liniji. Kombinirano zdravljenje je vključevalo zdravljenje s kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI) v prvi liniji ter kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan) v drugi liniji. Vsi cikli zdravljenja so bili dani v intervalih po 3 tedne. V prvi liniji zdravljenja je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, 5,8 meseca (95-odstotni interval zaupanja 5,1–6,2 meseca) za samostojno zdravljenje s kapecitabinom in 7,8 meseca (95-odstotni interval zaupanja 7,0–8,3 meseca; p = 0,0002) za zdravljenje s shemo XELIRI.

Podatki iz vmesne (*interim*) analize multicentrične, randomizirane, kontrolirane študije faze II (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m² 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. Randomizirali so 115 bolnikov v zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom (XELIRI) in bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m² dvakrat na dan dva tedna, čemur je sledil 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). V kombinirano zdravljenje s kapecitabinom, oksaliplatinom in bevacizumabom pa je bilo skupaj randomiziranih 118 bolnikov: kapecitabin (1000 mg/m² dvakrat na dan dva tedna, čemur je sledil 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). Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bilo 80 % (XELIRI in bevacizumab) v primerjavi s 74 % (XELOX in bevacizumab). Celokupen odgovor (skupek popolnega in delnega) je bil 45 % (XELOX in bevacizumab) v primerjavi s 47 % (XELIRI in bevacizumab).

Farmakokinetični/Farmakodinamični podatki

Izrazitost glavnih neželenih učinkov zaradi irinotekana (npr. driska in nevtropenija) je povezana z izpostavljenostjo (AUC, površina pod krivuljo) matični zdravilni učinkovini in presnovku SN-38. Pri samostojnem zdravljenju so opazili pomembno 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 presovka 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 promoterja. 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/m) 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 uporabnosti genotipizacije UGT1A1.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V študiji faze I pri 60 bolnikih z režimom odmerjanja 30-minutne intravenske infuzije od 100 do 750 mg/m² na vsake tri tedne je irinotekan pokazal dvofazno ali trifazno izločanje. Povprečni plazemski očistek je bil 15 l/h/m² in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (Vdss): 157 l/m². Povprečni plazemski razpolovni čas prve faze trifaznega modela je bil 12 minut, druge faze 2,5 ure, razpolovni čas terminalne faze pa 14,2 ure. SN-38 je pokazal dvofazen način izločanja s povprečnim terminalnim razpolovnim časom izločanja 13,8 ure. Po koncu infuzije v priporočenem odmerku 350 mg/m² sta bili povprečni največji koncentraciji irinotekana in SN-38 v plazmi 7,7 µg/ml oz. 56 ng/ml, povprečni vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa 34 µg.h/ml oz. 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 shemami odmerjanja in različnimi odmerki v preskušanjih II. faze. Farmakokinetični parametri, ocenjeni s triprostorskim modelom, so bili podobni

tistim, ki so jih ugotovili v študijah I. faze. Vse študije so pokazale, da izpostavljenost irinotekanu (CPT-11) in SN-38 naraščata sorazmerno z apliciranim odmerkom CPT-11; njuno farmakokinetično obnašanje pa ni odvisno od števila predhodnih ciklusov in sheme uporabe.

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

Študije masnega ravnotežja in presnove s 14-C označeno zdravilno učinkovino so pokazale, da se več kot 50 % intravensko apliciranega odmerka irinotekana izloči kot nespremenjena zdravilna učinkovina, 33 % v blatu, v glavnem z žolčem, 22 % pa v urinu.

Po vsaki od dveh presnovnih poti se je presnovilo vsaj 12 % odmerka:

- Hidrolize s karboksilesterazo v aktivni presnovek SN-38, ki se v glavnem izloča 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.
- Oksidacije z encimi CYP3A, ki povzročijo odprtje zunanega piperidinskega obroča ter nastanek derivata aminopentanojske kisline (APC) in primarnega aminskega derivata (NPC) (glejte poglavje 4.5).

V plazmi je največ irinotekana v nespremenjeni obliki, ki mu sledijo APC, glukuronid SN-38 in SN-38. Samo SN-38 ima značilno citotoksično delovanje.

Pri bolnikih z bilirubinemijo med 1,5- in 3-kratno vrednostjo nad zgornjo mejo normalnega območja 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 parametre delovanja jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irinotekan in SN-38 sta se izkazala za mutagena tako v *in vitro* testu kromosomske aberacije na celicah CHO, kot tudi v *in vivo* mikronukleus testu pri miših. Vendar je dokazano, da v Amesovem testu nimata nobenega mutagenega potenciala.

Pri podganah, zdravljenih 13 tednov enkrat na teden z največjim odmerkom 150 mg/m² (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 irinotekanijevim kloridom opravljene študije toksičnosti pri posamičnih in ponavljajočih se odmerkih. Glavni toksični učinki so se pojavili na limfatičnem in hematopoetskem sistemu. Pri psih so poročali o pozni driski, povezani z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih so ugotavljali tudi alopecijo. Resnost teh učinkov je bila odvisna od odmerka in reverzibilna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol (E420)

mlečna kislina (E270)

natrijev hidroksid in/ali klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi navedenimi v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti neodprtih vial: 3 leta.

Po odprtju je treba vsebino vial takoj uporabiti, ker ne vsebuje nobenega protimikrobnega konzervansa.

Stabilnost po redčenju:

Dokazana je bila kemična in fizikalna stabilnost zdravila po redčenju s 5 % raztopino glukoze in 0,9 % raztopino natrijevega klorida 72 ur pri temperaturi 2 - 8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas shranjevanja običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen v primerih, če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Viale shranjujte v zunanji ovojnini. Ne zamrzujte.

Viale s koncentratom irinotekanijevega klorida za raztopino za infundiranje morajo biti zaščitene pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- 2 ml v Onco-Tain[®] viali iz rjavega stekla tipa 1 z zaporko iz fluorobutilne gume s teflonsko prevleko na notranji strani.
- 5 ml v Onco-Tain[®] viali iz rjavega stekla tipa 1 z zaporko iz fluorobutilne gume s teflonsko prevleko na notranji strani.
- 25 ml v Onco-Tain[®] viali iz rjavega stekla tipa 1 z zaporko iz fluorobutilne gume s teflonsko prevleko na notranji strani.

V vsakem pakiranju je 1 viala. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Onco-Tain[®] je zunanji zaščitni sistem vial, ki je last podjetja Hospira.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba raztopino razredčiti. Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

Zdravilo je po redčenju bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina brez vidnih delcev.

Kot pri ostalih zdravilih za zdravljenje novotvorb, je tudi pri pripravi in ravnanju z irinotekanom potrebna previdnost. Uporabljati je treba zaščitna očala, masko in rokavice. Nosečnice ne smejo rokovati s citotoksičnimi snovmi.

Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje irinotekana v stik s kožo, je treba kožo takoj in temeljito sprati z milom in vodo. Če pride koncentrat ali raztopina za infundiranje irinotekana v stik s sluznico, je treba sluznico takoj in temeljito sprati z vodo.

Priprava intravenske infuzije: Kot vse infuzije je treba tudi infuzijo z irinotekanom pripraviti aseptično (glejte poglavje 6.3).

Če je v vialah ali v raztopini za infundiranje vidna oborina, je zdravilo treba zavreči v skladu s predpisi za odstranjevanje citotoksičnih snovi.

S kalibrirano brizgo aseptično odzemite potrebno količino koncentrata iz ampule in ga vbrizgajte v 250 ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki lahko vsebuje le natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje ali glukozo 50 mg/ml (5 %) raztopino za injiciranje. Infuzijo je nato treba dobro premešati z ročnim vrtenjem.

Odstranjevanje: Ves pribor, uporabljen pri razredčevanju in aplikaciji, je treba odstraniti v skladu s predpisi za odstranjevanje citotoksičnih snovi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire CV31 3RW
Velika Britanija

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

H/09/00799/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 07.07.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 2.11.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.10.2015