

1 IME ZDRAVILA

Irinotekan Strides Arcolab International 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml koncentrata vsebuje 20 mg irinotekanijevega klorid trihidrata, kar ustreza 17,33 mg/ml irinotekana.

Ena 2-mililitrska viala zdravila Irinotekan Strides Arcolab International vsebuje 40 mg irinotekanijevega klorid trihidrata.

Ena 5-mililitrska viala zdravila Irinotekan Strides Arcolab International vsebuje 100 mg irinotekanijevega klorid trihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
sorbitol E420 (45 mg/ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra svetlo rumena raztopina brez vidnih delcev, z vrednostjo pH od 3,0 do 3,8 in osmolarnostjo od 270 do 392 miliosmolov na liter.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim kolorektalnim rakom:

- v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinsko kislino pri bolnikih brez predhodne kemoterapije v napredovalem obdobju bolezni,
- kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih uveljavljena shema zdravljenja, ki vsebuje 5-fluorouracil, ni bila uspešna.

Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International v kombinaciji s cetuksimabom je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev za epidermalni rastni faktor (EGFR-“*epidermal growth factor receptor*”) in divjim tipom KRAS, ki niso prejeli predhodnega zdravljenja za metastatsko bolezen, ali po neuspešnem citotoksičnem zdravljenju, ki vključuje irinotekan (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International v kombinaciji s 5-fluorouracilom, folinsko kislino in bevacizumabom je indicirano kot zdravljenje prvega izbora pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa ali danke.

Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International v kombinaciji s kapecitabinom z ali brez bevacizumaba je indicirano za zdravljenje prvega izbora pri zdravljenju bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za odrasle. Po redčenju se raztopina za infundiranje zdravila Irinotekan Strides Arcolab International infundira v periferno ali centralno veno.

Priporočeni odmerki:

Pri samostojnem zdravljenju (za predhodno zdravljene bolnike):

Priporočeni odmerek zdravila Irinotekan Strides Arcolab International je 350 mg/m², v obliki intravenske infuzije, ki traja od 30 do 90 minut, vsake tri tedne (glejte spodaj »Način uporabe« ter poglavji 4.4 in 6.6).

Pri kombiniranem zdravljenju (za bolnike, ki še niso bili zdravljeni):

Varnost in učinkovitost irinotekana v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5FU) in folinsko kislino (FA-*“folinic acid”*) so ovrednotili pri naslednji shemi (glejte poglavje 5.1): irinotekan in 5FU/FA vsaka 2 tedna.

Priporočeni odmerek zdravila Irinotekan Strides Arcolab International je 180 mg/m² enkrat na 2 tedna v obliki intravenske infuzije, ki traja od 30 do 90 minut, čemur sledi infuzija folinske kisline in 5-fluorouracila.

Za odmerjanje in način uporabe cetuksimaba v primeru sočasne uporabe glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Običajno se uporabi enak odmerek irinotekana, kot je bil dan v zadnjih ciklih predhodne sheme, ki vsebuje irinotekan. Irinotekana se ne sme dati prej kot 1 uro po koncu infundiranja cetuksimaba.

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

Za odmerjanje in način uporabe kombinacije s kapecitabinom glejte poglavje 5.1 in ustrezna poglavja v povzetku glavnih značilnosti zdravila kapecitabina.

Prilagajanje odmerka:

Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International se sme uporabiti šele po ustrezni ublažitvi vseh neželenih dogodkov do stopnje 0 ali 1 po lestvici NCI-CTC (NCI-CTC - *“National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria”*) in ko je diareja, povezana z zdravljenjem, povsem odpravljena.

Na začetku naslednjega zdravljenja z infundiranjem je treba odmerek zdravila Irinotekan Strides Arcolab International in 5FU, če je primerno, zmanjšati glede na najhujše neželene dogodke, ki so se pojavili pri prejšnjem infundiranju. Zdravljenje je treba zamakniti za 1 do 2 tedna, da se omogoči okrevanje od neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem.

- Pri neželenih dogodkih, navedenih spodaj, je treba odmerek zdravila Irinotekan Strides Arcolab International in/ali 5FU, če je primerno, zmanjšati za 15 do 20 %: hematološka toksičnost (nevtropenija 4. stopnje, febrilna nevtropenija (nevtropenija 3.–4. stopnje in povišana telesna temperatura 2.–4. stopnje), trombocitopenija in levkopenija (4. stopnje)), nehematološka toksičnost (3.–4. stopnje).

Pri dajanju cetuksimaba v kombinaciji z irinotekanom je treba upoštevati priporočila za prilagoditve odmerka skladno z informacijami o uporabi tega zdravila.

Za prilagoditve odmerka bevacizumaba pri uporabi v kombinaciji z zdravilom Irinotekan Strides Arcolab International /5FU/FA glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila bevacizumaba.

V kombinaciji s kapecitabinom se pri bolnikih, starih 65 let ali več, skladno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila kapecitabina priporoča zmanjšanje začetnega odmerka kapecitabina na 800 mg/m² dvakrat na dan. Glejte tudi priporočila za prilagoditve odmerka pri kombinirani shemi, navedena v povzetku glavnih značilnosti zdravila kapecitabina.

Posebne skupine bolnikov:

Bolniki z nepravilnim delovanjem jeter: Pri samostojnem zdravljenju: Pri bolnikih s stanjem zmogljivosti ≤ 2 se začetni odmerek zdravila Irinotekan Strides Arcolab International določi glede na raven bilirubina v krvi (do 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ULN- "*upper limit of the normal range*"). Pri teh bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom, daljšim od 50 %, je očistek irinotekana zmanjšan (glejte poglavje 5.2), posledično pa se poveča tveganje hematotoksičnosti. Zato je treba pri tej skupini bolnikov enkrat na teden spremljati celotno krvno sliko.

- Pri bolnikih, katerih vrednosti bilirubina so do 1,5-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti (ULN), znaša priporočeni odmerek zdravila Irinotekan Strides Arcolab International 350 mg/m².
- Pri bolnikih, katerih vrednosti bilirubina so od 1,5-krat do 3-krat večje od ULN, znaša priporočeni odmerek zdravila Irinotekan Strides Arcolab International 200 mg/m².
- Bolnikov, katerih vrednosti bilirubina so več kot 3-krat večje od ULN, se ne sme zdraviti z zdravilom Irinotekan Strides Arcolab International (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Za bolnike z okvaro jeter, ki se zdravijo z irinotekanom v kombiniranih shemah, podatkov ni na voljo.

Bolniki z nepravilnim delovanjem ledvic: uporaba zdravila Irinotekan Strides Arcolab International pri bolnikih z nepravilnim delovanjem ledvic ni priporočljiva, saj študije pri tej skupini bolnikov niso bile izvedene. (Glejte poglavji 4.4 in 5.2.)

Starejši: Posebnih farmakokinetičnih študij pri starostnikih niso izvedli. Vendar je treba pri tej skupini bolnikov odmerok skrbno določiti, ker je pri njih oslabitev bioloških funkcij pogostejša. To skupino bolnikov je treba tudi bolj skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Otroci: Zdravila Irinotekan Strides Arcolab International se ne sme uporabljati pri otrocih.

Način uporabe:

Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International je citotoksično; za informacije o redčenju ter posebne varnostne ukrepe za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

Zdravila Irinotekan Strides Arcolab International se ne sme dajati v obliki intravenskega bolusa ali z intravenskim infundiranjem, ki traja manj kot 30 minut ali več kot 90 minut.

Trajanje zdravljenja:

Zdravljenje z zdravilom Irinotekan Strides Arcolab International je treba nadaljevati do objektivnega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

4.3 Kontraindikacije

- Kronična vnetna črevesna bolezen in/ali zapora črevesa (glejte poglavje 4.4)
- Anamneza hudih preobčutljivostnih reakcij na irinotekanijev klorid trihidrat ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, v preteklosti
- Vrednosti bilirubina > 3-krat večje od zgornje meje normalne vrednosti (glejte poglavje 4.4)
- Huda odpoved kostnega mozga
- Stanje zmogljivosti po WHO > 2
- Sočasna uporaba šentjanževke (glejte poglavje 4.5)
- Za dodatne kontraindikacije cetuksimaba, bevacizumaba ali kapecitabina glejte navodila za uporabo teh zdravil.
- Dojenje (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International se sme uporabljati le na specializiranih oddelkih za apliciranje citotoksične kemoterapije in samo pod nadzorom zdravnika, ki je usposobljen na področju onkološke kemoterapije.

Glede na naravo in pogostnost neželenih dogodkov se bo zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International predpisovalo v naslednjih primerih le po pretehtanju pričakovanih koristi v primerjavi z možnim tveganjem zdravljenja:

- pri rizičnih bolnikih, še zlasti pri tistih s stanjem zmogljivosti po WHO = 2;

- v redkih primerih, ko bolniki niso zmožni upoštevati priporočil za obvladovanje neželenih dogodkov (potreba po takojšnjem in dolgotrajnem zdravljenju diareje v kombinaciji z vnosom velike količine tekočine ob pojavu pozne diareje); za take bolnike se priporoča natančno bolnišnično spremljanje.

Če se zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International uporablja pri samostojnem zdravljenju, se običajno predpiše s shemo odmerjanja enkrat na 3 tedne. Vendar je pri bolnikih, pri katerih je potrebno natančnejše spremljanje ali pri katerih obstaja posebno tveganje za hudo nevtropenijo, treba pretehtati možnost uporabe sheme odmerjanja enkrat na teden (glejte poglavje 5.1).

Pozna diareja

Bolnike je treba seznaniti s tveganjem za pozno diarejo, ki se lahko pojavi več kot 24 ur po uporabi zdravila Irinotekan Strides Arcolab International in kadarkoli pred naslednjim ciklom zdravljenja. Pri samostojnem zdravljenju je bil srednji čas do pojava prvega tekočega blata 5 dni po infundiranju irinotekana. Bolniki morajo svojega zdravnika nemudoma obvestiti o pojavu diareje in takoj začeti ustrezno zdravljenje.

Bolniki s povečanim tveganjem za diarejo so tisti, ki so pred tem prestali obsevanje trebuha/medenice, bolniki z izhodiščno hiperlevkocitozo, bolniki s stanjem zmogljivosti ≥ 2 in ženske. Brez ustreznega zdravljenja je lahko diareja življenjsko nevarna, še zlasti pri bolnikih, ki imajo sočasno tudi nevtropenijo. Takoj ko se pojavi prvo tekoče blato, mora bolnik začeti piti velike količine tekočine, ki vsebuje elektrolite, in se takoj začeti zdraviti z ustreznim zdravljenjem proti diareji. Zdravljenje diareje se predpiše na oddelku, kjer je bolnik prejel zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International. Po odpustu iz bolnišnice morajo bolniki prejeti predpisano zdravilo, da lahko začnejo zdraviti diarejo takoj, ko se pojavi. Poleg tega morajo obvestiti svojega zdravnika ali oddelek, kjer so jim dali zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International, ko/če se diareja pojavi.

Trenutno se priporoča zdravljenje diareje z velikimi odmerki loperamida (4 mg za prvi vnos in nato 2 mg vsaki 2 uri). To zdravljenje je treba nadaljevati še 12 ur po zadnjem tekočem blatu in se je ne sme spreminjati. V nobenem primeru se ne smejo takšni odmerki loperamida dajati več kot 48 zaporednih ur zaradi tveganja za paralični ileus, prav tako pa se ne sme dajati manj kot 12 ur. Poleg zdravljenja diareje je treba preventivno dajati tudi antibiotik širokega spektra, če je diareja povezana s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³).

Poleg zdravljenja z antibiotiki se zaradi obvladovanja diareje v naslednjih primerih priporoča zdravljenje v bolnišnici:

- diareja, povezana s povišano telesno temperaturo;
- huda diareja (zaradi katere je potrebna intravenska hidracija);
- diareja, ki traja več kot 48 ur po začetku zdravljenja z velikimi odmerki loperamida.

Loperamid se ne sme dajati preventivno, tudi pri bolnikih s pozno diarejo v predhodnih ciklih zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila huda diareja, se v naslednjih ciklih priporoča zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Med zdravljenjem z zdravilom Irinotekan Strides Arcolab International se priporoča spremljanje celotne krvne slike enkrat na teden. Bolniki morajo biti seznanjeni s tveganjem za nevtropenijo in pomen povišane telesne temperature. Febrilno nevtropenijo (temperatura > 38 °C in število nevtrofilcev ≤ 1000 celic/mm³) je treba urgentno zdraviti v bolnišnici z intravenskim antibiotikom širokega spektra.

Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo hudi hematološki dogodki, se pri naslednji uporabi priporoča zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo diarejo je tveganje za okužbe in hematološko toksičnost povečano. Pri bolnikih s hudo diarejo je treba opraviti analizo celotne krvne slike.

Okvara jeter

Na začetku zdravljenja in pred vsakim ciklom je treba opraviti teste delovanja jeter.

Pri bolnikih, ki imajo od 1,5-krat do 3-krat večje vrednosti bilirubina od zgornje normalne vrednosti (ULN), je treba vsak teden spremljati celotno krvno sliko zaradi zmanjšanja očistka irinotekana (glejte poglavje 5.2), ki poveča tveganje za hematotoksičnost pri tej skupini bolnikov. Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International se ne sme dajati bolnikom, pri katerih je vrednost bilirubina več kot 3-krat večja od ULN (glejte poglavje 4.3).

Navzea in bruhanje

Pred vsakim zdravljenjem z zdravilom Irinotekan Strides Arcolab International se priporoča preventivno zdravljenje z antiemetiki. O navzei in bruhanju so poročali pogosto. Bolnike, pri katerih je bruhanje povezano s pozno diarejo, je treba čim prej sprejeti na zdravljenje v bolnišnico.

Akutni holinergični sindrom

Če se pojavi akutni holinergični sindrom (opredeljen kot zgodnja diareja in različni drugi simptomi, kot so znojenje, krči v trebuhu, solzenje, mioza in povečano izločanje slin), je treba dajati atropinijev sulfat (0,25 mg subkutano), razen če je to klinično kontraindicirano (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z astmo je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi akutni in hud holinergični sindrom, se priporoča preventivna uporaba atropinijevega sulfata pri nadaljnjih odmerkih zdravila Irinotekan Strides Arcolab International.

Bolezni dihal

Intersticijska bolezen pljuč, ki se kaže v obliki pljučnih infiltratov, se redko pojavi med zdravljenjem z irinotekanom. Intersticijska bolezen pljuč je lahko smrtno nevarna. Dejavniki tveganja, ki so morda povezani z razvojem intersticijske bolezni pljuč, vključujejo uporabo pnevmotoksičnih zdravil, obsevanje in uporabo kolonije spodbujajočih faktorjev. Pri bolnikih z dejavniki tveganja je treba pred zdravljenjem z irinotekanom in med njim skrbno spremljati težave z dihanjem.

Ekstravazacija

Irinotekan ni znan mehurjevec, vendar je treba biti previden, da se prepreči ekstravazacija, na mestu infundiranja pa je treba opazovati morebitne znake vnetja. Če se ekstravazacija pojavi, se priporoča splakovanje na mestu infundiranja in uporaba ledu.

Starejši

Ker so biološke funkcije, še zlasti delovanje jeter, pri starejših bolnikih pogosto oslABLJENE, je pri določanju odmerka zdravila Irinotekan Strides Arcolab International pri tej skupini bolnikov potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Kronično črevesno vnetje in/ali zapora črevesa

Bolnike se ne sme zdraviti z zdravilom Irinotekan Strides Arcolab International, dokler zapora črevesa ni odpravljena (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z nepravilnim delovanjem ledvic

Študij pri tej skupini bolnikov niso opravili (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolezni srca

Po zdravljenju z irinotekanom so ishemične miokardne dogodke opazili predvsem pri bolnikih z obstoječim srčnim obolenjem, drugimi znanimi dejavniki tveganja za srčno obolenje ali po predhodni citotoksični kemoterapiji (glejte poglavje 4.8).

Posledično je treba bolnike z znanimi dejavniki tveganja skrbno spremljati in sprejeti ukrepe za zmanjševanje vseh spremenljivih dejavnikov tveganja (npr. kajenje, hipertenzija in hiperlipidemija).

Imunosupresivni učinki/povečana občutljivost na okužbe

Uporaba živih ali živih oslABLJENIH cepiv pri bolnikih z oslABLJENIM imunskim sistemom zaradi kemoterapevtikov, vključno z irinotekanom, lahko povzroči hude ali smrtne okužbe. Pri bolnikih, ki prejemajo irinotekan, se je treba izogibati cepljenju z živim cepivom. Uporaba mrtvih ali inaktiviranih cepiv je dovoljena, vendar je lahko odziv na taka cepiva zmanjšan.

Drugo

Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International vsebuje sorbitol, zato bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Opazili so nekaj redkih primerov insuficience ledvic, hipotenzije ali odpovedi krvnega obtoka pri bolnikih, ki so doživeli epizode dehidracije v povezavi z diarejo in/ali bruhanjem ali sepso. Med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po zdravljenju je treba uporabljati kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.6). Sočasno dajanje irinotekana z močnim zaviralcem (npr. ketokonazolom) ali induktorji (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, šentjanževka) CYP3A4 lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se je treba njihovi uporabi izogibati (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na mililiter, kar pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja med irinotekanom in živčno-mišičnimi blokatorji ni mogoče izključiti. Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International deluje antiholinesterazno, zato lahko zdravila z antiholinesteraznim delovanjem podaljšajo učinke živčno-mišične blokade suksametonija in delujejo antagonistično na živčno-mišično blokado nedepolarizirajočih zdravil.

Številne študije so pokazale, da sočasna uporaba antikonvulzivov, ki inducirajo CYP3A (npr. karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin), zmanjša izpostavljenost irinotekanu, glukuronidoma SN-38 in SN-38 ter zmanjša farmakodinamični učinek. Učinek takih antikonvulzivnih zdravil se kaže v zmanjšanju vrednosti AUC za glukuronida SN-38 in SN-38 za 50 % ali več.

Poleg indukcije encimov citokroma P450 3A lahko na zmanjšanje izpostavljenosti irinotekanu in njegovim presnovkom vplivata tudi pospešena glukuronidacija in povečano izločanje žolčnika.

Ena od študij je pokazala, da se je zaradi sočasne uporabe ketokonazola vrednost AUC APC zmanjšala za 87 %, vrednost AUC SN-38 pa povečala za 109 % v primerjavi s samostojno uporabo irinotekana.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, za katera je znano, da zavirajo (npr. ketokonazol) ali inducirajo (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin) presnovo zdravil s citokromom P450 3A4, je potrebna previdnost. Sočasna uporaba irinotekana z zaviralcem/induktorjem te presnovne poti lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.4). V majhni farmakokinetični študiji (n = 5), v kateri so 350 mg/m² irinotekana uporabili sočasno z 900 mg šentjanževke (*Hypericum perforatum*), so opazili 42-odstotno zmanjšanje koncentracije aktivnega presnovka irinotekana (SN-38) v plazmi.

Šentjanževka zniža raven SN-38 v plazmi. Posledično se šentjanževka ne sme uporabljati sočasno z irinotekanom (glejte poglavje 4.3).

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

Atazanavirjev sulfat. Sočasna uporaba atazanavirjevega sulfata, zaviralca CYP3A4 in UGT1A1, lahko poveča sistemsko izpostavljenost za SN-38, aktivni presnovek irinotekana. Zdravniki morajo to upoštevati pri sočasni uporabi teh zdravil.

Interakcije, skupne vsem citostatikom: Uporaba antikoagulantov je splošno razširjena zaradi povečanega tveganja za trombotične dogodke pri boleznih tumorskega izvora. Če so indicirani antikoagulant, ki so antagonisti vitamina K,

je treba pogosteje spremljati vrednosti INR (INR-“*International Normalised Ratio*”) zaradi ozkega terapevtskega razpona, visoke intraindividualne variabilnosti glede krvne trombogenosti ter možnosti medsebojnega delovanja med peroralnimi antikoagulanti in onkološko kemoterapijo.

Sočasna uporaba je kontraindicirana

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

Sočasna uporaba ni priporočljiva

- Živa oslABLJena cepiva (razen za rumeno mrzlico): tveganje za sistemske, morebiti smrtno bolezni (npr. okužbe). To tveganje je povečano pri bolnikih, ki imajo že oslABLjen imunski sistem zaradi osnovne bolezni.

V takem primeru uporabite inaktivirano cepivo (poliomielitis).

- Fenitoin: tveganje poslabšanja konvulzij kot posledica zmanjšane absorpcije fenitoina v prebavilih s citotoksičnim zdravilom ali tveganje povečane toksičnosti zaradi povečane presnove jeter s fenitoinom.

Pozornost pri sočasni uporabi

- Ciklosporin, takrolimus: čezmerna imunska supresija s tveganjem za limfoproliferacijo.

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

V eni študiji so bile koncentracije irinotekana podobne pri bolnikih, ki so prejeli samo irinotekan/5FU/FA v obliki bolusa (125 mg/m² irinotekana, 500 mg/m² 5-FU in 20 mg/m² levkovorina, in sicer v ponavljajočih se 6-tedenskih ciklih, ki zajemajo 4 tedne zdravljenja enkrat na teden, ki jim sledi 2-tedenski premor), in pri tistih, ki so ga prejeli v kombinaciji z bevacizumabom. Plazemske koncentracije SN-38, aktivnega presnovka irinotekana, so analizirali pri podskupini bolnikov (približno 30 na zdravljeni krak).

Pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan/5FU/FA v obliki bolusa v kombinaciji z bevacizumabom so bile koncentracije SN-38 povprečno za 33 % višje kot pri bolnikih, ki so prejeli samo irinotekan/5FU/FA v obliki bolusa. Zaradi velikih razlik med bolniki znotraj skupine in omejenega vzorčenja ni gotovo, ali so bile povečane vrednosti ravni SN-38 posledica bevacizumaba. V skupini, ki je prejela bevacizumab, so bili neželeni dogodki diareje in levkopenije 3./4. stopnje nekoliko pogostejši.

Pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan/5FU/FA v kombinaciji z bevacizumabom, so poročali o pogostejšem zmanjšanju odmerka irinotekana.

Pri bolnikih, pri katerih se razvije huda diareja, levkopenija ali nevtropenija pri kombinaciji bevacizumaba in irinotekana, je treba odmerek irinotekana prilagoditi, kot je opisano v poglavju 4.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi irinotekana pri nosečnicah ni. Pri živalih so dokazali embriotoksično in teratogeno delovanje irinotekana (glejte poglavje 5.3). Na podlagi rezultatov iz študij na živalih in mehanizma delovanja irinotekana se ta učinkovina ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Pri vsakem posamičnem primeru je treba pričakovane koristi zdravljenja pretehtati glede na možna tveganja za fetus.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi in bolniki moškega spola morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito med in še najmanj 3 mesece po zdravljenju.

Plodnost

Podatkov o učinku irinotekana na plodnost pri človeku ni. Pri živalih so poročali o neželenih učinkih irinotekana na plodnost mladičev (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se irinotekan izloča v materino mleko. Irinotekan, označen s ^{14}C , so našli v mleku doječih podgan. Posledično je treba dojenje med zdravljenjem z irinotekanom prekiniti zaradi možnih neželenih učinkov pri dojenčkih (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti na morebitno omotico in motnje vida, ki se lahko pojavijo v 24 urah po uporabi zdravila Irinotekan Strides Arcolab International, treba pa jim je tudi svetovati, naj ne vozijo oziroma upravljajo s stroji, če se pojavijo taki simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, podrobno opisani v tem poglavju, se nanašajo na irinotekan. Ni dokazov, da cetuksimab vpliva na varnostni profil irinotekana ali obratno. Dodatni neželeni učinki, o katerih poročajo v kombinaciji s cetuksimabom, so tisti, ki se pričakujejo pri uporabi cetuksimaba (kot je akneiformni izpuščaj, 88 %). Za informacije o neželenih učinkih za irinotekan v kombinaciji s cetuksimabom glejte tudi ustrezna povzetka glavnih značilnosti zdravil.

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

Neželeni učinki zdravil, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom, in ki dopolnjujejo tiste neželene učinke, ki so jih opazili pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom, ali spadajo v skupino z večjo pogostnostjo v primerjavi s samostojnim zdravljenjem s kapecitabinom, vključujejo: *zelo pogosti neželeni učinki zdravil vseh stopenj*:

tromboza/embolija; *pogosti neželeni učinki zdravil vseh stopenj*: preobčutljivostne reakcije, srčna ishemija/infarkt; *pogosti neželeni učinki zdravil 3. in 4. stopnje*: febrilna nevtropenija. Za celotne informacije o neželenih učinkih kapecitabina glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila kapecitabina.

Neželeni učinki zdravil 3. in 4. stopnje, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom, in ki dopolnjujejo tiste neželene učinke, ki so jih opazili pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom, ali spadajo v skupino z večjo pogostnostjo v primerjavi s samostojnim zdravljenjem s kapecitabinom, vključujejo: *pogosti neželeni učinki zdravil 3. in 4. stopnje*: nevtropenija, tromboza/embolija, hipertenzija in srčna ishemija/infarkt. Za celotne informacije o neželenih učinkih kapecitabina in bevacizumaba glejte ustrezna povzetka glavnih značilnosti zdravil kapecitabina in bevacizumaba.

O neželenih učinkih, naštetih v nadaljevanju, ki so morebiti ali verjetno povezani z uporabo irinotekana, so poročali pri 765 bolnikih, ki so dobivali priporočeni odmerki 350 mg/m² pri samostojnem zdravljenju in pri 145 bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/FA, pri shemi na 2 tedna s priporočenimi odmerki 180 mg/m².

Najpogostejši neželeni učinki zdravil so zgodnja in pozna diareja, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, alopecija in povišana telesna temperatura brez okužbe. Pojavi toksičnosti, ki zahtevajo zmanjšanje odmerka, in hudi neželeni učinki zdravil, ki zahtevajo takojšnjo zdravniško pomoč, vključujejo zgodnjo in pozno diarejo, ki je huda in trajna, nevtropenijo, navzeo in/ali bruhanje ter težave pri dihanju.

Ocena pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$)

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: pri bolnikih s sepso so opazili insuficienco ledvic, hipotenzijo ali kardiocirkulatorno odpoved.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Nevtropenija je toksični učinek, zaradi katerega je treba omejiti odmerki. Nevtropenija je bila reverzibilna in ne kumulativna; srednji čas do najnižje točke je bil 8 dni tako pri samostojnem kot pri kombiniranem zdravljenju.

Pri samostojnem zdravljenju:

Zelo pogosti: nevtropenija se je pojavila pri 78,7 % bolnikov in je bila huda (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³) pri 22,6 % bolnikov. Od ciklov, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti, je bilo število nevtrofilcev pri 18 % pod 1000 celic/mm³, vključno s 7,6 % s številom, nižjim od 500 celic/mm³.

Običajno je bilo popolno okrevanje doseženo do 22. dneva.

O anemiji so poročali pri približno 58,7 % bolnikov (8 % s hemoglobinom < 8 g/dl in 0,9 % s hemoglobinom $< 6,5$ g/dl).

Epizode okužb so se pojavile pri približno 10,3 % bolnikov (2,5 % ciklov) in so bile povezane s hudo nevtropenijo pri približno 5,3 % bolnikov (1,1 % ciklov); v 2 primerih so povzročile smrt.

Pogosti: o povišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo so poročali pri 6,2 % bolnikov in pri 1,7 % ciklov.

Trombocitopenija (< 100000 celic/mm³) se je pojavila pri 7,4 % bolnikov in 1,8 % ciklov (0,9 % s številom trombocitov ≤ 50000 celic/mm³ in 0,2 % ciklov). Pri skoraj vseh bolnikih je prišlo do okrevanja do 22. dne.

Pri kombiniranem zdravljenju:

Zelo pogosti: nevtropenija se je pojavila pri 82,5 % bolnikov in je bila huda (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³) pri 9,8 % bolnikov.

Od ciklov, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti, je bilo število nevtrofilcev pri 67,3 % pod 1000 celic/mm³, vključno s 2,7 % s številom, nižjim od 500 celic/mm³.

Običajno je bilo popolno okrevanje doseženo v 7–8 dneh.

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

Trombocitopenija (< 100000 celic/mm³) se je pojavila pri 32,6 % bolnikov in 21,8 % ciklov.

Huda trombocitopenija (< 50000 celic/mm³) se ni pojavila.

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

Infekcijske epizode so se pojavile pri približno 2 % bolnikov (0,5 % ciklov) in so bile povezane s hudo nevtropenijo pri približno 2,1 % bolnikov (0,5 % ciklov); v 1 primeru so povzročile smrt.

Zelo redki: v obdobju izkušenj po prihodu zdravila na trg so poročali o enem primeru periferne trombocitopenije s protitelesi proti trombocitom.

Bolezni imunskega sistema

Občasni: blage alergijske reakcije

Redki: anafilaksijske/anafilaktoidne reakcije

Bolezni živčevja

Zelo redki: prehodne motnje govora, povezane z infundiranjem irinotekana

Srčne bolezni

Redki: poročali so o hipertenziji med infundiranjem ali po njem

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: intersticijska bolezen pljuč, ki se kaže v obliki pljučnih infiltratov.

Poročali so o zgodnjih učinkih, kot je dispneja (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Pozna diareja

Diareja (ki se pojavi več kot 24 ur po uporabi) je toksični učinek zaradi katerega je treba omejiti odmerek zdravila Irinotekan Strides Arcolab International.

Pri samostojnem zdravljenju:

Zelo pogosti: huda diareja se pojavi pri 20 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za zdravljenje diareje. Huda diareja se pojavi v 14 % ciklov, ki jih je mogoče ovrednotiti. Srednji čas do pojava prvega tekočega blata je bil 5 dni po infundiranju irinotekana.

Pri kombiniranem zdravljenju:

Zelo pogosti: huda diareja se pojavi pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za zdravljenje diareje. Huda diareja se pojavi v 3,9 % ciklov, ki jih je mogoče ovrednotiti.

Občasni: poročali so o primerih psevdomembranskega kolitisa, pri enem so bakteriološko potrdili *Clostridium difficile*.

Navzea in bruhanje

Pri samostojnem zdravljenju:

Zelo pogosti: pri približno 10 % bolnikov, zdravljenih z antiemetiki, sta se pojavila huda navzea in bruhanje.

Pri kombiniranem zdravljenju:

Pogosti: poročali so o manjši pojavnosti hude navzee (2,1 % bolnikov) oz. bruhanja (2,8 % bolnikov).

Dehidracija

Pogosti: poročali so o epizodah dehidracije, ki so bile običajno povezane z diarejo in/ali bruhanjem.

Občasni: opazili so nekaj primerov insuficienc ledvic, hipotenzije ali kardiocirkulatorne odpovedi pri bolnikih, ki so doživeli epizode dehidracije v povezavi z diarejo in/ali bruhanjem.

Druge bolezni prebavil

Pogosti: opazili so zaprtost, povezano z irinotekanom in/ali loperamidom:

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

Občasni: zapora črevesa, ileus ali krvavitev v prebavilih.

Redki: kolitis, vključno s tiflitisom, ishemični in ulcerozni kolitis ter predrtje črevesne stene.

Z zdravljenjem z irinotekanom so povezali primere simptomatskega ali asimptomatskega pankreatitisa.

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

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: reverzibilna alopecija

Občasni: blage kožne reakcije

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: poročali so o zgodnjih učinkih, kot so mišične kontrakcije ali krči in parestezija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: pri samostojnem zdravljenju se je povišana telesna temperatura brez okužbe in brez sočasne hude nevtropenije pojavila pri 12 % bolnikov.

Pogosti:

Akutni holinergični sindrom

Pri 9 % bolnikov pri samostojnem zdravljenju in pri 1,4 % bolnikov pri kombiniranem zdravljenju so opazili hud prehodni akutni holinergični sindrom. Glavni simptomi so bili zgodnji pojav diareje in različni drugi simptomi, kot so bolečine v trebuhu, konjunktivitis, rinitis, hipotenzija, vazodilatacija, znojenje, mrzlica, splošno slabo počutje, omotica, motnje vida, mioza, solzenje in povečano izločanje sline, ki so se pojavili med infundiranjem irinotekanijevega klorid trihidrata ali v prvih 24 urah po infundiranju. Ti simptomi po uporabi atropina izginejo (glejte poglavje 4.4).

Huda astenija se je pojavila pri manj kot 10 % bolnikov pri samostojnem zdravljenju in pri 6,2 % bolnikov pri kombiniranem zdravljenju. Vzročne povezave z irinotekanom niso ugotovili.

Povišana telesna temperatura brez okužbe in brez sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 6,2 % bolnikov pri kombiniranem zdravljenju.

Občasni: poročali so o blagih reakcijah na mestu infundiranja

Preiskave

Zelo pogosti: pri kombiniranem zdravljenju so opazili prehodno povečano raven (1. in 2. stopnje) ALT (alanin-aminotransferaza) pri 15 % bolnikov, AST (aspartat-aminotransferaza) pri 11 % bolnikov, alkalne fosfataze pri 11 % bolnikov in bilirubina pri 10 % bolnikov, in sicer brez napredovanja metastaz v jetrih.

Pogosti: pri samostojnem zdravljenju so opazili prehodno blago do zmerno povečano serumsko raven transaminaz pri 9,2 % bolnikov, alkalne fosfataze pri 8,1 % bolnikov in bilirubina pri 1,8 % bolnikov, in sicer brez napredovanja metastaz v jetrih. Pri 7,3 % bolnikov so opazili prehodno blago do zmerno povečanje koncentracije kreatinina v serumu.

Pri kombiniranem zdravljenju so opazili prehodno povečano serumsko raven (3. stopnje) bilirubina pri 1 % bolnikov (povečanja 4. stopnje niso opazili).

Redki: hipokaliemija in hiponatriemija, večinoma povezani z diarejo in bruhanjem.

Zelo redki: povišanje amilaze in/ali lipaze

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o prevelikem odmerjanju z odmerki do približno dvakrat višjimi od priporočenega terapevtskega odmerka, ki so lahko smrtni. Najbolj značilna neželena učinka, o katerih so poročali, sta bila huda nevtropenija in huda diareja.

Za irinotekan ni znanega antidota. Uvesti je treba najboljšo možno podporno zdravljenje za preprečitev dehidracije zaradi diareje in za zdravljenje zapletov zaradi okužb.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX19

Eksperimentalni podatki

Irinotekan je polsintezni derivat kamptotecina. Je zdravilo proti novotvorbam, ki deluje kot specifični zaviralec DNA topoizomeraze I. V večini tkiv ga karboksilesteraza presnavlja v SN-38, za katerega se je pokazalo, da na prečiščeno topoizomerazo I deluje bolj aktivno kot irinotekan in na različne vrste linij tumorskih celic glodalcev in ljudi deluje bolj citotoksično kot irinotekan. Zaviranje DNA topoizomeraze I zaradi irinotekana ali SN-38 povzroči poškodbe enoverižne DNA, kar blokira tvorbo replikacijskih vilic DNA in ima citotoksični učinek. Pokazalo se je, da je citotoksičnost odvisna od časa in je specifična za fazo S.

Ugotovljeno je bilo, da P-glikoprotein MDR *in vitro* ne prepoznava pomembno irinotekana in SN-38, in da ima citotoksični učinek proti celičnim linijam, ki so odporne proti doksorubicin in vinblastin.

Irinotekan ima tudi širok učinek *in vivo* proti tumorskim modelom glodalcev (adenokarcinom voda trebušne slinavke P03, mamarni adenokarcinom MA16/C, adenokarcinoma debelega črevesa C38 in C51) in proti humanim ksenopresadkom (adenokarcinom debelega črevesa Co-4, adenokarcinom dojk Mx-1, adenokarcinoma želodca ST-15 in SC-16). Irinotekan učinkuje tudi proti tumorjem z ekspresijo P-glikoproteina MDR (na vinkristin in doksorubicin odporna levkemija P388).

Poleg protitumorskega delovanja je najpomembnejši farmakološki učinek zdravila Irinotekan Strides Arcolab International zaviranje acetilholinesteraze.

Klinični podatki

Pri kombiniranem zdravljenju kot zdravljnje prvega izbora pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom

Pri kombiniranem zdravljenju s folinsko kislino in 5-fluorouracilom

Pri 385 bolnikih s predhodno nezdravljenim metastatskim kolorektalnim rakom so izvedli študijo faze III, v kateri so bolnike zdravili na vsaka 2 tedna (glejte poglavje 4.2) ali po shemi zdravljenja enkrat na teden. Pri shemi na vsaka 2 tedna so prvi dan uporabili 180 mg/m² irinotekanijevega klorid trihidrata enkrat na vsaka 2 tedna, čemur je sledilo infundiranje folinske kisline (200 mg/m² v obliki 2-urne intravenske infuzije) in 5-fluorouracila (400 mg/m² v obliki bolusne intravenske injekcije, ki ji je sledilo 600 mg/m² v obliki 22-urne intravenske infuzije). Drugi dan so uporabili folinsko kislino in 5-fluorouracil po enaki shemi odmerjanja. V shemi enkrat na teden je odmerku 80 mg/m²

irinotekanijevega klorid trihidrata sledila infuzija folinske kisline (500 mg/m² v obliki 2-urne intravenske infuzije), nato pa 6 tednov 5-fluorouracil (2300 mg/m² v obliki 24-urne intravenske infuzije).

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

	Kombinirano zdravljenje (n = 198)		Shema z odmerjanjem enkrat na teden (n = 50)		Shema z odmerjanjem enkrat na 2 tedna (n = 148)	
	irinotekanijev klorid trihidrat + 5FU/FA	5FU/FA	irinotekanijev klorid trihidrat + 5FU/FA	5FU/FA	irinotekanijev klorid trihidrat + 5FU/FA	5FU/FA
Stopnja odziva (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-vrednost	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Srednji čas do napredovanja bolezni (mesece)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-vrednost	p < 0,001		NZ		p = 0,001	
Srednje trajanje odziva (mesece)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-vrednost	NZ		p = 0,043		NZ	
Srednje trajanje odziva in stabilizacije (mesece)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-vrednost	p < 0,001		NZ		p = 0,003	
Srednji čas do neuspeha zdravljenja (mesece)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-vrednost	p = 0,0014		NZ		p < 0,001	
Srednje preživetje (mesece)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-vrednost	p = 0,028		NZ		p = 0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinska kislina

NZ: ni statistično značilna razlika

*: po protokolu analize populacije

V shemi odmerjanja enkrat na teden je bila pogostnost hude diareje 44,4 % pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5FU/FA, in 25,6 % pri bolnikih, zdravljenih samo s 5FU/FA. Pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan v kombinaciji s 5FU/FA, je bila pojavnost hude nevtropenije (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³) 5,8 %, pri bolnikih, ki so prejeli samo 5FU/FA, pa 2,4 %. Poleg tega je bil srednji čas do dokončnega poslabšanja stanja zmogljivosti v skupini bolnikov, ki so prejeli kombinacijo irinotekana in 5FU/FA statistično

značilno daljša kot v skupini bolnikov, ki so prejeli samo 5FU/FA (p = 0,046).

Z vprašalnikom EORTC QLQ-C30 so ovrednotili kakovost življenja v tej študiji faze III. V skupinah bolnikov, ki so prejeli kombinacijo z irinotekanom, je bil čas do dokončnega poslabšanja dosledno daljši. Izboljšanje splošnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja (“*Global Health Status/Quality of life*”) je bilo v skupini s kombinacijo irinotekana rahlo večje. Čeprav ta razlika ni bila značilna, razkriva, da je mogoče učinkovitost irinotekana v kombiniranem zdravljenju doseči brez vpliva na kakovost življenja.

Pri kombiniranem zdravljenju z bevacizumabom

V randomiziranem, dvojno slepem, aktivno nadzorovanem kliničnem preskušanju faze III so ovrednotili bevacizumab v kombinaciji z irinotekanom/5FU/FA kot zdravljenje prvega izbora pri zdravljenju metastatskega karcinoma debelega črevesa ali danke (študija AVF2107g). Z dodajanjem bevacizumaba v kombinacijo irinotekan/5FU/FA se je celokupni čas preživetja statistično značilno povečal. Klinične koristi, merjene s celokupnim časom preživetja, so zaznali pri vseh prej navedenih podskupinah bolnikov, vključno s tistimi, opredeljenimi po starosti, spolu, stanju zmogljivosti, lokaciji primarnega tumorja, številu prizadetih organov in trajanju metastatske bolezni. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila bevacizumaba. Rezultati učinkovitosti, zbrani v študiji AVF2107g, so povzeti v spodnji preglednici.

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

^a5 mg/kg vsaka 2 tedna. ^brelativno glede na kontrolni krak

Pri kombiniranem zdravljenju s cetuksimabom

EMR 62 202-013: V tej randomizirani študiji pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki še niso bili zdravljeni zaradi metastatske bolezni, so primerjali kombinacijo cetuksimaba in irinotekana ter infuzija 5-fluorouracila/

folinske kisline (5-FU/FA) (599 bolnikov) z enako kemoterapijo pri samostojnem zdravljenju (599 bolnikov). Delež bolnikov s tumorji z divjim tipom KRAS pri skupini bolnikov, ki so jim lahko ovrednotili status KRAS, je bil 64-odstoten.

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

Spremenljivka/ statistika	Celotna populacija		Populacija z divjim tipom KRAS	
	Cetuksimab + FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cetuksimab + 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)
p-vrednost	0,0038		0,0025	
PFS				
Stopnja tveganja (95-odstotni IZ)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-vrednost	0,0479		0,0167	

IZ = interval zaupanja, FOLFIRI = irinotekan in 5-FU/FA v obliki infuzije, ORR = objektivna stopnja odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom) (ORR - "objective response rate"), PFS = preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - "progression-free survival").

Pri kombiniranem zdravljenju s kapecitabinom

Podatki iz randomizirane, kontrolirane študije faze III (CAIRO) podpirajo uporabo kapecitabina z začetnim odmerkom 1000 mg/m² za 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom kot zdravljenje prvega izbora pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom. 820 bolnikov so naključno razporedili v skupino, ki je prejela zaporedno zdravljenje (n = 410), in skupino, ki je prejela kombinacijo zdravil (n = 410). Zaporedno zdravljenje je vključevalo zdravljenje prvega izbora s kapecitabinom (1250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni), zdravljenje drugega izbora z irinotekanom (350 mg/m² 1. dan) ter zdravljenje tretjega izbora s kombinacijo kapecitabina (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan). Zdravljenje s kombinacijo zdravil je vključevalo zdravljenje prvega izbora s kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI) ter zdravljenje drugega izbora s kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan). Vsi cikli zdravljenja so bili dani v intervalih po 3 tedne. Pri zdravljenju prvega izbora 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) za zdravljenje s shemo XELIRI (p = 0,0002).

Podatki iz vmesne analize multicentrične, randomizirane, nadzorovane študije faze II (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina z začetnim odmerkom

800 mg/m² za 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom kot zdravljenje prvega izbora pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom. 115 bolnikov so naključno razporedili v skupine, v katerih so prejeli kapecitabin v kombinaciji z irinotekanom (XELIRI) in bevacizumab: kapecitabin (800 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, čemur sledi 7-dnevni premor), irinotekan (200 mg/m² v obliki 30-minutne infuzije 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v obliki 30 do 90-minutne infuzije 1. dan vsake 3 tedne); skupno so 118 bolnikov naključno razporedili v skupine, v katerih so prejeli kapecitabin v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumab: kapecitabin (1000 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, čemur sledi 7-dnevni premor), oksaliplatin (130 mg/m² v obliki 2-urne infuzije 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v obliki 30 do 90-minutne infuzije 1. dan vsake 3 tedne). Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bilo 80-odstotno (XELIRI in bevacizumab) oziroma 74-odstotno (XELOX in bevacizumab). Celokupni odziv (skupek popolnega in delnega odziva) je bil 45-odstoten (XELOX in bevacizumab) oz. 47-odstoten (XELIRI in bevacizumab).

Pri samostojnem zdravljenju kot zdravljenje drugega izbora pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom

Klinične študije faze II/III so izvedli pri več kot 980 bolnikih s shemo odmerjanja na 3 tedne in metastatskim kolorektalnim rakom, pri katerih prejšnja shema s 5-FU ni bila uspešna. Učinkovitost irinotekana je bila ovrednotena pri 765 bolnikih s potrjenim napredovanjem bolezni ob prejemanju 5-FU na začetku študije.

	Faza III					
	Irinotekan v primerjavi s podpornim zdravljenjem			Irinotekan v primerjavi s 5FU		
	irinotekanijev klorid trihidrat	podporno zdravljenje	p-vrednost	irinotekanijev klorid trihidrat	5FU	p-vrednost
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih	NA	NA		33,5*	26,7	p = 0,03
Preživetje po 12 mesecih (%)	36,2*	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p = 0,0351
Srednje preživetje (mesece)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

NA: navedba smiselno ni potrebna (NA- *Non Applicable*)

*: statistično značilna razlika

V študijah faze II, ki so jih izvedli pri 455 bolnikih s shemo odmerjanja na 3 tedne, je preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih znašalo 30 %, srednje preživetje pa 9 mesecev. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 18 tednov.

Poleg tega so izvedli neprimerjalne študije faze II pri 304 bolnikih, zdravljenih z shemo odmerjanja enkrat na teden z odmerkom 125 mg/m² v obliki intravenske infuzije, ki traja 90 minut, in sicer 4 zaporedne tedne, ki jim sledi 2-tedenski premor. V teh študijah je bil srednji čas do napredovanja bolezni 17 tednov, srednje preživetje pa 10 mesecev. Podoben varnostni profil so opazili pri shemi odmerjanja enkrat na teden pri 193 bolnikih z začetnim odmerkom 125 mg/m² v primerjavi s shemo odmerjanja na tri tedne. Srednji čas do pojava prvega tekočega blata je bil 11 dni.

V kombinaciji s cetuksimabom po neuspešnem citotoksičnem zdravljenju, ki vsebuje irinotekan

Učinkovitost kombinacije cetuksimaba in irinotekana so proučevali v dveh kliničnih študijah. Zdravljenje s kombinacijo zdravil je skupno prejelo 356 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev za epidermalni rastni faktor EGFR pri katerih je bilo nedavno citotoksično zdravljenje, ki vsebuje irinotekan, neuspešno in pri katerih je stanje zmogljivosti po Karnofskyju znašalo najmanj 60, pri večini pa ≥ 80 .

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

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

Podatki o učinkovitosti iz teh študij so povzeti v spodnji preglednici:

Študija	N	ORR		DCR		PFS (mesece)		OS (mesece)	
		n (%)	95-odstotni IZ	n (%)	95-odstotni IZ	Mediana	95-odstotni IZ	Mediana	95-odstotni 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, DCR = stopnja obvladovanja bolezni (bolniki s popolnim odzivom, delnim odzivom ali stabilno boleznijo vsaj 6 tednov) (DCR-“*disease control rate*”), ORR = objektivna stopnja odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom), OS = celokupno preživetje (OS-“*overall survival time*”), PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

Kombinacija cetuksimaba in irinotekana je bila učinkovitejša od samostojnega zdravljenja s cetuksimabom, in sicer glede objektivne stopnje odziva (ORR), stopnje nadzora bolezni (DCR) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS). V randomiziranem preskušanju niso dokazali nobenega vpliva na celokupno preživetje (stopnja tveganja 0,91, $p = 0,48$).

Farmakokinetični/farmakodinamični podatki

Intenzivnost glavnih toksičnih učinkov irinotekana (npr. levkonevtropenija in diareja) je odvisna od izpostavljenosti (AUC) osnovnega učinka zdravila in presnovka SN-38. Pri samostojnem zdravljenju so ugotovili značilno korelacijo med hematološko toksičnostjo (zmanjšanje števila levkocitov in nevtrofilcev do najnižje točke) oziroma intenzivnostjo diareje ter vrednostmi AUC za irinotekan in presnovek SN-38.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1:

Uridin difosfat glukuronozil transferaza 1A1 (UGT1A1) sodeluje pri presnovni deaktivaciji SN-38, aktivnega presnovka irinotekana v neaktivni glukuronid SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 je visoko polimorfen, kar povzroča razlike v presnovni zmogljivosti med posamezniki. Specifična sprememba gena UGT1A1 vključuje polimorfizem v promotorskem območju, znana kot različica UGT1A1*28. Ta različica in drugo prirojeno pomanjkanje ekspresije UGT1A1 (kot sta Crigler-Najjarjev in Gilbertov sindrom) sta povezana z zmanjšano aktivnostjo tega encima. Podatki iz metaanalize kažejo, da je pri posameznikih s Crigler-Najjarjevim sindromom (tipa 1 in 2) ali pri tistih, ki so homozigotni za alel UGT1A1*28 (Gilbertov sindrom), tveganje za hematološko toksičnost povečano (3. in 4. stopnja) po uporabi irinotekana z zmernimi ali velikimi odmerki ($> 150 \text{ mg/m}^2$). Povezave med genotipom UGT1A1 in pojavom diareje, ki jo sproži irinotekan, niso ugotovili.

Bolnikom, za katere je znano, da so homozigotni za UGT1A1*28, je treba dati običajno določen začetni odmerek irinotekana. Vendar je treba pri teh bolnikih spremljati hematološko toksičnost. Pri bolnikih, pri katerih so opazili predhodno hematološko toksičnost pri prejšnjem zdravljenju, je treba pretehtati možnost zmanjšanja začetnega odmerka irinotekana. Natančno zmanjšanje začetnega odmerka pri tej skupini bolnikov ni bilo določeno, zato mora vsaka naknadna prilagoditev odmerka temeljiti na tem, kako dobro bolnik sprejema zdravljenje (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Trenutno ni dovolj podatkov, da bi lahko presodili klinično uporabnost genotipizacije UGT1A1.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V študiji faze I s 60 bolniki in shemo odmerjanja v obliki 30-minutne intravenske infuzije 100 do 750 mg/m² vsake tri tedne je irinotekan pokazal dvofazni ali trifazni profil izločanja. Povprečni plazemski očistek je bil 15 l/h/m², volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) pa 157 l/m². Povprečni plazemski razpolovni čas v prvi fazi trifaznega modela je bil 12 minut, v drugi fazi 2,5 ure, v zadnji fazi pa 14,2 ure. SN-38 je kazal dvofazni profil izločanja s povprečnim končnim razpolovnim časom izločanja 13,8 ure. Ob koncu infuzije s priporočenim odmerkom 350 mg/m² sta povprečni najvišji plazemski koncentraciji irinotekana oziroma SN-38 znašali 7,7 µg/ml oziroma 56 ng/ml, povprečni vrednosti površine pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) pa sta bili 34 µg.h/ml oziroma 451 ng.h/ml. Pri farmakokinetičnih parametrih za SN-38 na splošno opazajo velike razlike med posamezniki.

Pri 148 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih po različnih shemah in z različnimi odmerki v preskušanih faze II, so opravili farmakokinetično analizo irinotekana. Farmakokinetični parametri, ovrednoteni z modelom treh razredov, so bili v korelaciji z rezultati študij faze I. Vse študije so pokazale, da se izpostavljenost irinotekanu (CPT-11) in SN-38 povečuje sorazmerno z uporabljenim odmerkom CPT-11; njuna farmakokinetika ni odvisna od števila prejšnjih ciklov in sheme dajanja.

Vezava na proteine v plazmi *in vitro* je bila za irinotekan približno 65-odstotna in za SN-38 približno 95-odstotna.

Študije masnega ravnovesja in presnove zdravila, označenega s ^{14}C , so pokazale, da se več kot 50 % intravensko apliciranega odmerka irinotekana izloči v nespremenjeni obliki zdravila, 33 % v blatu, pretežno z žolčem, 22 % pa z urinom.

Dokazani sta bili dve presnovni poti, od katerih se je po vsaki presnovilo vsaj 12 % odmerka:

- hidroliza v aktivni presnovek SN-38 prek karboksilesteraze. SN-38 se izloča zlasti z glukuronidacijo in nato z žolčem in skozi ledvice (manj kot 0,5 % odmerka irinotekana). Zelo verjetno je, da se SN-38 glukuronid nato hidrolizira v črevesju;
- od encima s citokromom P450 3A odvisne oksidacije, ki povzroči odprtje zunanega piperidinskega obroča ter nastanek derivata aminopentanojske kisline (APC-*aminopentanoic acid derivate*) in primarnegaaminskega derivata (NPC-*primary amine derivate*) (glejte poglavje 4.5).

Nespremenjeni irinotekan je najpogostejša oblika v plazmi, sledijo pa mu APC, glukuronid SN-38 in SN-38. Samo SN-38 ima značilno citotoksično delovanje.

Očistek irinotekana se zmanjša za približno 40 % pri bolnikih z bilirubinemijo med 1,5-kratno in 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti. Pri teh bolnikih povzroči 200 mg/m² odmerka irinotekana izpostavljenost ravni v plazmi, primerljivi tisti, ki jo imajo bolniki z rakom z normalnimi jetrnimi parametri pri odmerku 350 mg/m².

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti z enkratnim odmerkom in z večkratnimi odmerki irinotekana so izvedli pri miših, podganah in psih. Glavne toksične učinke so opazili pri hematopoetskem in limfatičnem sistemu. Pri psih so poročali o pozni diareji z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih so opazili tudi alopecijo. Izraženost teh učinkov je bila odvisna od odmerka in je bila reverzibilna.

Irinotekan in SN-38 sta se izkazala kot mutagena v testih kromosomske aberacije na celicah ovarijev kitajskega hrčka (CHO) *in vitro* in v testu mikronukleusa pri miših *in vivo*. Vendar pa v Amesovem preskusu nista kazala mutagenih potencialov.

Pri podganah, ki so enkrat na teden 13 tednov prejemale največji odmerek 150 mg/m² (kar je manj kot polovica priporočenega odmerka pri človeku), 91 tednov po zaključku zdravljenja niso poročali o tumorjih, povezanih z zdravljenjem.

Razmnoževanje

Irinotekan je bil teratogen za podgane in kunce pri odmerkih, manjših od terapevtskih odmerkov pri človeku. Pri potomcih podgan z zunanjimi anomalijami so opazili zmanjšano plodnost. Tega niso opazili pri potomcih brez zunanjih anomalij. Pri brejih podganjih samicah so opazili manjšo težo placent in zmanjšano preživetje zarodkov ter nenormalno vedenje mladičev.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol E420
mlečna kislina
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Irinotekan Strides Arcolab International ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial
2 leti

Po odprtju
Vsebino vial uporabite takoj po prvem odpiranju.

Po redčenju
Raztopina ostane kemično in fizikalno stabilna 12 ur, če je shranjena pri 25 °C ali 24 ur pri 2 do 8 °C po redčenju z raztopino natrijevega klorida (0,9 %) ali glukoze (5 %). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik. Čas običajno ne sme presežati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je postopek redčenja opravljen v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla jantarjeve barve (tipa I) s sivim klorobutilnim gumijastim zamaškom in snemno aluminijasto zaporko.

Velikost pakiranja

1 x 2 ml

1 x 5 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje z zdravilom

Kot pri vseh zdravilih z delovanjem na novotvorbe je treba tudi z zdravilom Irinotekan Strides Arcolab International ravnati previdno.

Raztopino mora pripraviti usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih in ustreznem okolju.

Varnostni ukrepi so potrebni za preprečevanje stika s kožo in sluznico.

Navodila za redčenje

Zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International koncentrat za raztopino za infundiranje je primerno za intravensko infundiranje le po predhodnem redčenju s priporočenimi redčili, tj. 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida za infundiranje ali 5-odstotno raztopino glukoze za infundiranje. V aseptičnih pogojih odvzemite iz viale potrebno količino koncentrata za raztopino zdravila Irinotekan Strides Arcolab International z umerjeno brizgo in ga injicirajte v 250-mililitrsko infuzijsko vrečko ali steklenico. Infuzijsko tekočino je treba dobro ročno premešati z obračanjem.

Če v viali ali po rekonstituciji opazite kakršnokoli oborino, je treba zdravilo zavreči skladno s standardnimi postopki za citotoksična zdravila.

Navodila za zaščito pri pripravi raztopine zdravila Irinotekan Strides Arcolab International za infundiranje

1. Uporabljati je treba zaščitno komoro ter zaščitne rokavice in haljo. Če zaščitna komora ni na voljo, je treba uporabljati zaščitno masko in očala.
2. Odprte vsebnike, kot so injekcijske viala, infuzijske stekleničke in uporabljene kanile, brizge, katetri, cevke in ostanki citostatikov, je treba obravnavati kot nevarne odpadke, zato mora odlaganje potekati v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z NEVARNIMI ODPADKI.
3. V primeru razlitja upoštevajte spodnja navodila:
 - uporabiti je treba zaščitno obleko;
 - razbito steklo je treba pobrati in odložiti v posodo za NEVARNE ODPADKE;
 - kontaminirano površino je treba temeljito splakniti z zadostno količino hladne vode; nato je treba splaknjene površine temeljito obrisati,

materiale, uporabljene za brisanje, pa odložiti kot NEVARNE ODPADKE.

4. Če pride zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International v stik s kožo, jo temeljito splaknite s tekočo vodo, nato pa še sperite z milom in vodo. Če pride v stik s sluznico, temeljito sperite prizadeto območje z vodo. Če imate neprijeten občutek, se posvetujte z zdravnikom.
5. Če zdravilo Irinotekan Strides Arcolab International pride v stik z očmi, jih temeljito sperite z veliko količino vode. Takoj se posvetujte z oftalmologom.

Odstranjevanje

Vse materiale, ki se uporabljajo za pripravo in uporabo oziroma pridejo v stik z zdravilom Irinotekan Strides Arcolab International, je treba odstraniti v skladu s standardnimi bolnišničnimi postopki, ki veljajo za citotoksične spojine.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Strides Arcolab International Limited
Unit 4, Metro Centre,
Tolpits Lane, Watford,
Hertfordshire
WD18 9SS
Velika Britanija

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00800/001-002

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.12.2012

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.06.2014