

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Campto 20 mg/ml **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Koncentrat vsebuje 20 mg/ml irinotekanijevega klorida trihidrata (kar ustreza 17,33 mg irinotekana/ml).

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

rumenkasta, bistra raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Campto je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom debelega črevesa in danke:

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

Zdravilo Campto je v kombinaciji s cetuksimabom indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki ima divji tip KRAS in izražen receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor*), če bolnik še ni dobival zdravljenja za metastatsko bolezen ali če je bilo citotoksično zdravljenje, ki je vključevalo irinotekan, neuspešno (glejte poglavje 5.1).

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

Zdravilo Campto v kombinaciji s kapecitabinom (z bevacizumabom ali brez njega) je indicirano za zdravljenje prve izbire bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Priporočeno odmerjanje:

Monoterapija (pri predhodno zdravljenih bolnikih):

Priporočeni odmerek zdravila Campto je 350 mg/m^2 v 30- do 90-minutni intravenski infuziji vsake tri tedne (glejte poglavji 6.6 in 4.4).

Kombinirano zdravljenje (pri predhodno nezdravljenih bolnikih):

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

- zdravilo Campto in 5FU/FA v shemi na 2 tedna

Priporočeni odmerek zdravila Campto je 180 mg/m^2 enkrat na 2 tedna v 30- do 90-minutni intravenski infuziji, ki ji sledi infuzija folinske kisline in 5-fluorouracila.

Za odmerjanje in način uporabe sočasno apliciranega cetuksimaba glejte povzetek glavnih značilnosti tega zdravila.

Ponavadi se uporabi enak odmerek irinotekana, kot je bil uporabljen v zadnjih ciklih predhodne terapevtske sheme z irinotekanom. Irinotekana ne smemo aplicirati prej kot 1 uro po koncu infundiranja cetuksimaba.

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

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

Prilagoditve odmerjanja:

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

Na začetku naslednjega infundiranja je treba odmerek zdravila Campto (in 5FU, kadar to pride v poštev) zmanjšati glede na najhujšo stopnjo neželenih učinkov med prejšnjim infundiranjem. Zdravljenje je treba odložiti za 1 do 2 tedna, da s terapijo povezani neželeni učinki izzvenijo.

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

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

Kadar cetuksimab uporabljamo v kombinaciji z irinotekanom, moramo upoštevati priporočila za prilagoditev odmerka cetuksimaba v skladu s povzetkom glavnih značilnosti tega zdravila.

V primeru kombinacije s kapecitabinom je bolnikom, starim 65 let ali več, priporočljivo zmanjšati začetni odmerek kapecitabina na 800 mg/m^2 dvakrat na dan v skladu s povzetkom glavnih značilnosti kapecitabina. Glejte tudi priporočila za prilagoditev odmerka v primeru kombinirane sheme, ki so navedena v povzetku glavnih značilnosti kapecitabina.

Trajanje zdravljenja:

Zdravljenje z zdravilom Campto je treba nadaljevati, dokler se ne pojavijo objektivno napredovanje bolezni ali nesprejemljivi neželeni učinki.

Posebne populacije:

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter: Monoterapija: Začetni odmerek zdravila Campto je treba pri bolnikih z zmogljivostnim statusom ≤ 2 določiti glede na koncentracijo bilirubina v krvi (do 3-kratne zgornje meje normalnega območja (ZNM)). Pri takšnih bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom nad 50 % je očistek irinotekana manjši (glejte poglavje 5.2), tveganje za hematotoksične učinke pa zato večje. Zato je treba pri tej populaciji bolnikov vsak teden kontrolirati celotno krvno sliko.

- Za bolnike z bilirubinom do 1,5-kratne zgornje meje normalnega območja (ZNM) je priporočeni odmerek zdravila Campto 350 mg/m^2 .
- Za bolnike z bilirubinom od 1,5- do 3-kratne ZNM je priporočeni odmerek zdravila Campto 200 mg/m^2 .
- Bolniki z bilirubinom nad 3-kratno ZNM ne smejo dobiti zdravila Campto (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

O zdravljenju z zdravilom Campto v kombinaciji pri bolnikih z okvaro jeter ni podatkov.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic: Zdravila Campto ni priporočljivo dajati bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic, ker raziskav pri tej populaciji niso izvedli (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši: Specifičnih farmakokinetičnih raziskav pri starejših ljudeh niso izvedli. Ker pa je zmanjšanje bioloških funkcij v tej populaciji pogostejše, je odmerek treba določiti skrbno. Ta populacija 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.
- Dojenje (glejte poglavji 4.6 in 4.4).
- Bilirubin > 3 -kratne zgornje meje normalnega območja (glejte poglavje 4.4).
- Huda odpoved kostnega mozga.
- Zmogljivostni status po SZO > 2 .
- Sočasna uporaba s šentjanževko (glejte poglavje 4.5).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Zdravilo Campto naj bi – glede na naravo in incidenco neželenih učinkov – v naslednjih primerih predpisali le po pretehtanju pričakovanih koristi v primerjavi z možnimi terapevtskimi tveganji:

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

V monoterapiji se zdravilo Campto ponavadi uporablja v shemi odmerjanja na 3 tedne. Vendar je pri bolnikih, ki utegnejo potrebovati natančnejše spremljanje ali jih posebej ogroža huda nevtropenija, morda treba razmisliti o tedenski shemi odmerjanja (glejte poglavje 5).

Pozna driska:

Bolniki morajo biti seznanjeni z nevarnostjo pozne driske, ki se pojavi več kot 24 ur po uporabi zdravila Campto in kadarkoli pred naslednjim ciklusom zdravljenja. V monoterapiji je bila mediana časa pojava prvega tekočega blata 5. dan po infuziji zdravila Campto. Bolniki morajo o njegovem pojavu hitro obvestiti zdravnika in nemudoma začeti ustrezno zdravljenje.

Driska bolj ogroža bolnike, ki so bili pred tem zdravljeni z obsevanjem trebuha ali medenice, tiste z izhodiščno hiperlevkocitozo, tiste z zmogljivostnim statusom ≥ 2 in ženske. Nepravilno zdravljena driska je lahko življenjsko ogrožajoča, zlasti če je bolnik obenem nevtropeničen.

Nemudoma po pojavu prvega tekočega blata mora bolnik začeti piti velike količine napitkov z elektroliti in mora nemudoma začeti ustrezno antidiaroično zdravljenje. To antidiaroično zdravljenje mu bodo predpisali na oddelku, kjer je bilo zdravilo Campto aplicirano. Ob odpustu iz bolnišnice je bolnikom treba predpisati ta zdravila, da lahko začnejo drisko zdraviti, čim se pojavi. Poleg tega morajo, kadar/če se pojavi driska, obvestiti zdravnika ali oddelek, kjer je bilo zdravilo Campto aplicirano.

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

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

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

- driske, ki jo spremlja zvišana telesna temperatura,
- hude driske (takšne, ki zahteva intravensko rehidracijo),
- driske, ki traja več kot 48 ur od začetka zdravljenja z velikimi odmerki loperamida.

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

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

Hematologija:

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

Bolnikom, ki so doživeli hude hematološke učinke, je pri naslednjih aplikacijah priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

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

Okvara jeter:

Na začetku zdravljenja in pred vsakim ciklusom je treba opraviti teste jetrne funkcije.

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

Slabost in bruhanje:

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

Akutni holinergični sindrom:

Če se pojavi akutni holinergični sindrom (opredeljen kot zgodnja driska in razni drugi znaki in simptomi, npr. znojenje, krči v trebuhu, mioza in slinjenje), je treba uporabiti atropinijev sulfat (0,25 mg subkutano), če ni klinično kontraindiciran (glejte poglavje 4.8).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z astmo. Pri bolnikih, ki so doživeli akuten in hud holinergični sindrom, je z naslednjimi odmerki zdravila Campto priporočljivo profilaktično uporabiti atropinijev sulfat.

Bolezni dihal:

Pri zdravljenju z irinotekanom je občasno prišlo do intersticijske pljučne bolezni, ki se je kazala v obliki pljučnih infiltratov. Intersticijska pljučna bolezen lahko povzroči bolnikovo smrt. Dejavniki tveganja, ki so lahko povezani s pojavom intersticijske pljučne bolezni, vključujejo uporabo pnevmotoksičnih zdravil, obsevalnega zdravljenja ter kolonijo spodbujajočih faktorjev. Bolnike z dejavniki tveganja je treba pozorno opazovati glede respiratornih simptomov pred zdravljenjem z irinotekanom in med njim.

Ekstravazacija:

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

Starejši:

Pri starejših je pogostnost zmanjšanja bioloških funkcij, zlasti delovanja jeter, večja. Zato je treba odmerek zdravila Campto v tej populaciji določiti previdno (glejte poglavje 4.2).

Kronična vnetna črevesna bolezen in/ali zapora črevesa:

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

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic:

Raziskav pri tej populaciji niso izvedli. (Glejte poglavji 4.2 in 5.2.)

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 oslavljenih 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.

Drugo:

Zdravilo vsebuje sorbitol, zato 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 insuficienco, hipotenzijo ali odpoved krvnega obtoka.

Kontracepcijo je treba uporabljati med zdravljenjem in vsaj še tri mesece po njegovem koncu.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojnega delovanja med irinotekanom in živčnomišičnimi blokatorji ni mogoče izključiti. Ker zdravilo Campto deluje antiholinesterazno, lahko zdravila z antiholinesteraznim delovanjem podaljšajo učinek živčnomišične blokade suksametonijske in pojavi se lahko antagonizem živčnomišične blokade nedepolarizirajočih zdravil.

Več raziskav je pokazalo, da sočasna uporaba antiepileptikov, ki inducirajo CYP3A (npr. karbamazepina, fenobarbitala ali fenitoina), 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 indukcije encimov 3A citokroma P450 sta v zmanjšanje izpostavljenosti irinotekanu in njegovim presnovkom morda vpletena tudi izrazitejša glukuronidacija in izrazitejše izločanje z žolčem.

V raziskavi je sočasna uporaba ketokonazola v primerjavi z uporabo samega irinotekana zmanjšala AUC 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. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin) presnovo zdravil preko citokroma P450 3A4. Sočasna uporaba irinotekana z zaviralcem ali induktorjem te presnovne poti lahko spremeni presnovo irinotekana, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.4). V majhni farmakokinetični raziskavi (n = 5), v kateri so irinotekan v odmerku 350 mg/m² uporabili sočasno z 900 mg šentjanževke (*Hypericum perforatum*), so ugotovili 42 % zmanjšanje koncentracije aktivnega presnovka irinotekana, SN-38, v plazmi.

Šentjanževka zmanjšuje koncentracijo SN-38 v plazmi, zato se je z irinotekanom ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

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

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 boleznih (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, ali zaradi tveganja za povečano toksičnost zaradi zvečane presnove v jetrih, ki jo povzroči fenitoin

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati

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

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

Rezultati preskušanja medsebojnega delovanja zdravilo-zdravilo so pokazali, da bevacizumab nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko irinotekana in njegovega aktivnega presnovka SN-38, vendar pa to ne izključuje kakršnegakoli povečanja toksičnosti zaradi njunih farmakoloških lastnosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

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

Ženske v rodni dobi:

Ženske v rodni dobi in moški morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo, s katero morajo ženske nadaljevati do enega mesca in moški do treh mesecev po zdravljenju.

Dojenje:

Pri doječih podganah se s ¹⁴C označeni irinotekan izloča v mleko. Ni znano, ali se irinotekan izloča v materino mleko. Zaradi možnih neželenih učinkov na dojene otroke je treba dojenje med zdravljenjem z zdravilom Campto prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Plodnost:

Pri ljudeh ni podatkov o učinku irinotekana na plodnost. Pri živalih so zabeležili neželene učinke irinotekana na plodnost mladičev (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, opisani v tem poglavju, se nanašajo na irinotekan. Ni dokazov, da bi cetuksimab vplival na varnostni profil irinotekana ali obratno. V kombinaciji s cetuksimabom so bili dodatno opisani neželeni učinki tisti, ki so pričakovani s cetuksimabom (npr. akneiformni izpuščaj 88 %). Za podatke o neželenih učinkih irinotekana v kombinaciji s cetuksimabom glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za cetuksimab.

Za podatke o neželenih učinkih irinotekana v kombinaciji z bevacizumabom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za bevacizumab.

Med zdravljenjem s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom so poleg neželenih učinkov, opisanih med monoterapijo s kapecitabinom, zabeležili naslednje neželene učinke ali pa so jih zabeležili z večjo pogostnostjo kot med monoterapijo s kapecitabinom: *Zelo pogosti neželeni učinki vseh stopenj:* tromboza/embolija. *Pogosti neželeni učinki vseh stopenj:* preobčutljivostna reakcija, srčna ishemija/srčni infarkt. *Pogosti neželeni učinki 3. in 4. stopnje:* febrilna nevtropenija. Za celotne podatke o neželenih učinkih kapecitabina glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kapecitabin.

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

O naslednjih neželenih učinkih, ki so morda ali verjetno povezani z uporabo zdravila Campto, so poročali pri 765 bolnikih, ki so ga dobivali v monoterapiji v priporočenem odmerku 350 mg/m², in pri 145 bolnikih, ki so ga dobivali v kombiniranem zdravljenju s 5FU/FA v shemi na 2 tedna v priporočenem odmerku 180 mg/m².

BOLEZNI PREBAVIL:

Pozna driska

Driska (ki se pojavi več kot 24 ur po uporabi) je neželeni učinek, ki omejuje odmerek zdravila Campto.

Monoterapija:

Hudo drisko so opažali pri 20 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladanje driske. V ocenljivih ciklikih jih je imelo hudo drisko 14 %. Mediani čas pojava prvega tekočega blata je bil 5. dan po infuziji zdravila Campto.

Kombinirano zdravljenje:

Hudo drisko so opažali pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za obvladanje driske. V ocenljivih ciklikih jih je imelo hudo drisko 3,9 %.

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

Navzea in bruhanje

Monoterapija:

Navzea in bruhanje sta bila huda pri približno 10 % bolnikov, zdravljenih z antiemetiki.

Kombinirano zdravljenje:

Ugotavljali so manjšo incidenco hude navzee (2,1 % bolnikov) in bruhanja (2,8 % bolnikov).

Dehidracija

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

Pri bolnikih, ki so doživeli epizode dehidracije, povezane z drisko in/ali bruhanjem, so v redkih primerih opažali ledvično insuficienco, hipotenzijo ali odpoved krvnega obtoka.

Druge bolezni prebavil

Zaprte, povezano z zdravilom Campto in/ali loperamidom, so opažali deljeno med:

- monoterapijo: pri manj kot 10 % bolnikov,
- kombiniranim zdravljenjem: pri 3,4 % bolnikov.

Občasno so bili opisani primeri zapore črevesa, ileusa ali krvavitve v prebavilih ter redko primeri kolitisa, vključno s tiflitisom, ishemičnim in ulcerativnim kolitisom. Prav tako so opisani redki primeri perforacije črevesa. Med drugimi blagimi učinki so anoreksija, bolečine v trebuhu in mukozitis. Z zdravljenjem z irinotekanom so povezani redki primeri simptomatskega ali asimptomatskega pankreatitisa.

BOLEZNI KRVI:

Nevtropenija je neželeni učinek, ki omejuje odmerek. Nevtropenija je bila reverzibilna in ni bila kumulativna; mediani čas do točke najmanjšega števila nevtrofilcev je bil 8 dni, tako pri monoterapiji kot pri kombiniranem zdravljenju.

Monoterapija:

Nevtropenijo so ugotovili pri 78,7 % bolnikov in je bila huda (< 500 nevtrofilcev/mm³) pri 22,6 % bolnikov. V ocenljivih ciklikih je imelo 18 % manj kot 1.000 nevtrofilcev/mm³, vključno s 7,6 %, ki so imeli < 500 nevtrofilcev/mm³.

Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo do 22. dneva.

O zvišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo so poročali pri 6,2 % bolnikov in v 1,7 % ciklusov. Epizode okužb so se pojavile pri okoli 10,3 % bolnikov (2,5 % ciklusov); s hudo nevtropenijo so bile povezane pri okoli 5,3 % bolnikov (1,1 % ciklusov) in so v 2 primerih povzročile smrt.

Anemija je bila opisana pri okoli 58,7 % bolnikov (8 % s hemoglobinom < 8 g/dl in 0,9 % s hemoglobinom $< 6,5$ g/dl).

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

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

Kombinirano zdravljenje:

Nevtropenijo so ugotovili pri 82,5 % bolnikov in je bila huda (< 500 nevtrofilcev/mm³) pri 9,8 % bolnikov.

V ocenljivih ciklikih je imelo 67,3 % manj kot 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 zvišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo so poročali pri 3,4 % bolnikov in v 0,9 % ciklusov. Epizode okužb so se pojavile pri okoli 2 % bolnikov (0,5 % ciklusov); s hudo nevtropenijo so bile povezane pri okoli 2,1 % bolnikov (0,5 % ciklusov) in so v 1 primeru povzročile smrt.

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

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

V obdobju trženja zdravila so poročali o enem primeru periferne trombocitopenije s protitrombocitnimi protitelesi.

INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI:

Pri bolnikih, ki so doživeli sepso, so v redkih primerih opazili ledvično insuficienco, hipotenzijo ali odpoved krvnega obtoka.

SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE:

Akutni holinergični sindrom

Hud prehodni akutni holinergični sindrom so med monoterapijo opažali pri 9 % bolnikov, med kombiniranim zdravljenjem pa pri 1,4 % bolnikov. Glavni simptomi so bili opredeljeni kot zgodnja driska in razni drugi simptomi, npr. bolečine v trebuhu, konjunktivitis, rinitis, hipotenzija, vazodilatacija, znojenje, mrzlica, splošno slabo počutje, omotica, motnje vida, mioza, solzenje in povečano slinjenje, ki se pojavijo med infuzijo zdravila Campto ali v prvih 24 urah po njej. Ti simptomi izginejo po uporabi atropina (glejte poglavje 4.4).

Astenija je bila huda pri manj kot 10 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo, in pri 6,2 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje. Vzročna povezanost z zdravilom Campto ni bila jasno ugotovljena. Telesna temperatura se je v odsotnosti okužbe in brez sočasne hude nevtropenije zvišala

pri 12 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo, in pri 6,2 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje.

Opisane so blage reakcije na mestu infundiranja, vendar le občasno.

SRČNE BOLEZNI:

Opisani so redki primeri hipertenzije med infuzijo ali po njej.

BOLEZNI DIHAL:

Pri zdravljenju z irinotekanom je občasno prišlo do intersticijske pljučne bolezni, ki se je kazala v obliki pljučnih infiltratov. Opisani so zgodnji učinki, npr. dispneja (glejte poglavje 4.4.).

BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA:

Alopecija je bila zelo pogosta in reverzibilna. Opisane so blage kožne reakcije, vendar le občasno.

BOLEZNI IMUNSKEGA SISTEMA:

Občasno so bile opisane blage alergijske reakcije in redki primeri anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij.

BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA:

Poročali so o zgodnjih učinkih, npr. mišičnih kontrakcijah ali krčih in parestezijah.

LABORATORIJSKE PREISKAVE:

Med monoterapijo so prehodno in blago do zmerno povečanje serumske ravni aminotransferaz, alkalne fosfataze ali bilirubina opazili pri 9,2 %, 8,1 % in 1,8 % bolnikov (v tem zaporedju) v odsotnosti napredujočih metastaz na jetrih.

Prehodno in blago do zmerno povečanje serumske koncentracije kreatinina so opazili pri 7,3 % bolnikov.

Med kombiniranim zdravljenjem so prehodno povečanje (stopnji 1 in 2) serumske ravni ALT, AST, alkalne fosfataze ali bilirubina opazili pri 15 %, 11 %, 11 % in 10 % bolnikov (v tem zaporedju) v odsotnosti napredujočih metastaz na jetrih. Prehodne učinke 3. stopnje so opazili pri 0 %, 0 %, 0 % in 1 % bolnikov (v tem zaporedju). Učinkov 4. stopnje ni bilo.

Zelo redko so opisana zvišanja ravni amilaze in/ali lipaze.

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

BOLEZNI ŽIVČEVJA:

V obdobju trženja so poročali o zelo redkih pojavih prehodne motnje govora, povezane z infuzijo zdravila Campto.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Citostatični inhibitor topoizomeraze I. Oznaka ATC: L01XX19

Eksperimentalni podatki:

Irinotekan je polsintezni derivat kamptotecina. Je antineoplastično zdravilo, ki deluje kot specifični inhibitor topoizomeraze I DNA. V večini tkiv se s karboksilesterazo presnovi v SN-38, ki na prečiščeno topoizomerazo I deluje aktivneje kot irinotekan in je proti več linijam mišjih in človeških tumorskih celic bolj citotoksičen kot irinotekan. Inhibicija topoizomeraze I DNA z irinotekanom ali SN-38 povzroči lezije enovijačne DNA, ki blokirajo replikacijske vilice DNA in povzročijo citotoksičnost. 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 proti celičnim linijam, odpornim proti doksorubicinu in vinblastinu. Poleg tega ima irinotekan *in vivo* široko protitumorsko aktivnost proti mišjim tumorskim modelom (pankreatični duktalni adenokarcinom P03, mamarni adenokarcinom MA16/C, adenokarcinoma kolona C38 in C51) in proti človeškim ksenopresadkom (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 zdravila Campto je najpomembnejši farmakološki učinek irinotekana zavrtje acetilholinesteraze.

Klinični podatki:

V kombiniranem zdravljenju prve izbire metastatskega raka debelega črevesa in danke

V kombiniranem zdravljenju s folinsko kislino in 5-fluorouracilom

Raziskavo III. faze so opravili pri 385 predhodno nezdravljenih bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, zdravljenih bodisi po shemi na 2 tedna (glejte poglavje 4.2) ali po tedenski shemi. V shemi na 2 tedna sledi, na 1. dan, aplikaciji zdravila Campto 180 mg/m² na 2 tedna, infuzija folinske kisline (200 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji) in 5-fluorouracila (400 mg/m² v intravenskem bolusu in nato 600 mg/m² v 22-urni intravenski infuziji). Drugi dan sta folinska kislina in 5-fluorouracil aplicirana v istih odmerkih in razporedih. V tedenski shemi sledi aplikaciji zdravila Campto 80 mg/m² infuzija folinske kisline (500 mg/m² v 2-urni intravenski infuziji) in nato 5-fluorouracila (2.300 mg/m² v 24-urni intravenski infuziji) v teku 6 tednov.

V raziskavi kombiniranega zdravljenja z obema zgoraj opisanima shemama so učinkovitost zdravila Campto ocenili pri 198 zdravljenih bolnikih:

	kombinirana režima (n = 198)		tedenska shema (n = 50)		shema na 2 tedna (n = 148)	
	Campto + 5FU/FA	5FU/FA	Campto + 5FU/FA	5FU/FA	Campto + 5FU/FA	5FU/FA
stopnja odziva (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
vrednost p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
mediani čas do napredovanja bolezni (mesece)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
vrednost p	p < 0,001		NP		p = 0,001	
mediano trajanje odziva (mesece)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
vrednost p	NP		p = 0,043		NP	
mediano trajanje odziva in stabilizacije (mesece)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
vrednost p	p < 0,001		NP		p = 0,003	
mediani čas do neuspeha zdravljenja (mesece)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
vrednost p	p = 0,0014		NP		p < 0,001	
mediano preživetje (mesece)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
vrednost p	p = 0,028		NP		p = 0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinska kislina

NP: ni statistično pomembno

*: po protokolu populacijske analize

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

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

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

V kombiniranem zdravljenju z bevacizumabom

V randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju III. faze z aktivno kontrolo so proučevali bevacizumab v kombinaciji s Campto/5FU/FA kot zdravljenje prve izbire pri metastatskem raku debelega črevesa ali danke (raziskava AVF2107g). Dodatek bevacizumaba kombinaciji Campto/5FU/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 bevacizumab. Rezultati učinkovitosti iz raziskave AVF2107g so povzeti v spodnji preglednici.

	AVF2107g	
	krak 1 Campto/5FU/FA + placebo	krak 2 Campto/5FU/FA + Avastin ^a
Število bolnikov	411	402
Celokupno preživetje		
mediani čas (meseči)	15,6	20,3
95 % interval zaupanja	14,29–16,99	18,46–24,18
razmerje ogroženosti ^b		0,660
vrednost p		0,00004
Preživetje brez napredovanja bolezni		
mediani čas (meseči)	6,2	10,6
razmerje ogroženosti		0,54
vrednost p		< 0,0001
Celokupna stopnja odziva		
stopnja (%)	34,8	44,8
95 % interval zaupanja	30,2–39,6	39,9–49,8
vrednost p		0,0036
Trajanje odziva		
mediani čas (meseči)	7,1	10,4
25–75 percentil (meseči)	4,7–11,8	6,7–15,0

^a 5 mg/kg na 2 tedna.

^b Glede na kontrolni krak.

V kombiniranem zdravljenju s cetuksimabom

EMR 62 202-013: Ta randomizirana raziskava bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki niso dobivali predhodnega zdravljenja za metastatsko bolezen, je primerjala kombinacijo cetuksimaba in irinotekana ter infuzije 5-fluorouracila/folinske kisline (5FU/FA) (599 bolnikov) z enako kemoterapijo samo (599 bolnikov). Delež bolnikov s tumorji z divjim tipom KRAS je bil v populaciji bolnikov, ocenljivih za KRAS, 64 %.

Podatke o učinkovitosti, zbrane v tej raziskavi, povzema spodnja preglednica:

Spremenljivka/ statistika	Celotna populacija				Populacija z divjim tipom KRAS			
	Cetuksimab in FOLFIRI (n = 599)		FOLFIRI (n = 599)		Cetuksimab in FOLFIRI (n = 172)		FOLFIRI (n = 176)	
Objektivna stopnja odziva								
% (95 % IZ)	46,9	(42,9, 51,0)	38,7	(34,8, 42,8)	59,3	(51,6, 66,7)	43,2	(35,8, 50,9)
Vrednost p	0,0038				0,0025			
Preživetje brez napredovanja								
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,85 (0,726, 0,998)				0,68 (0,501, 0,934)			
Vrednost p	0,0479				0,0167			

IZ = interval zaupanja, FOLFIRI = irinotekan in infuzija 5-FU/FA

V kombiniranem zdravljenju s kapecitabinom

Podatki randomizirane, nadzorovane raziskave III. faze (CAIRO) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 1.000 mg/m² za 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom za zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. 820 bolnikov je bilo randomiziranih bodisi na zaporedno (sekvenčno) zdravljenje (n = 410) bodisi na kombinirano zdravljenje (n = 410). Zaporedno zdravljenje je obsegalo zdravljenje prve izbire s kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni), zdravljenje druge izbire z irinotekanom (350 mg/m² 1. dan) in zdravljenje tretje izbire s kombinacijo kapecitabina (1.000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan). Kombinirano zdravljenje je obsegalo zdravljenje prve izbire s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni), kombinirano z irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI) in zdravljenje druge izbire s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan) (XELOX). Vsi ciklusi zdravljenja so bili uporabljeni v 3-tedenskih presledkih. Z zdravljenjem prve izbire je bilo mediano preživetje brez napredovanja v populaciji, ki jo nameravamo zdraviti, 5,8 meseca (95 % IZ: 5,1–6,2 meseca) za monoterapijo s kapecitabinom in 7,8 meseca (95 % IZ: 7,0–8,3 meseca) za XELIRI (p = 0,0002).

Podatki vmesne analize multicentrične randomizirane, nadzorovane raziskave II. faze (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m² za 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom za zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. 115 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom (XELIRI) in bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m² dvakrat na dan dva tedna in nato 7-dnevni premor), irinotekan (200 mg/m² v 30-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v 30- do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne); skupaj 118 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom: kapecitabin (1.000 mg/m² dvakrat na dan dva tedna in nato 7-dnevni premor), oksaliplatin (130 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v 30- do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne). Po 6 mesecih je bilo preživetje brez napredovanja v populaciji, ki jo nameravamo zdraviti, 80 % (XELIRI in bevacizumab) v primerjavi s 74 % (XELOX in bevacizumab). Celokupna stopnja odziva (popolni odziv in delni odziv) je bila 45 % (XELOX in bevacizumab) v primerjavi s 47 % (XELIRI in bevacizumab).

V monoterapiji za zdravljenje druge izbire metastatskega raka debelega črevesa in danke

Klinične raziskave II./III. faze so opravili s shemo odmerjanja na 3 tedne pri več kot 980 bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, pri katerih predhodni režim s 5FU ni bil uspešen. Učinkovitost zdravila Campto so ocenili pri 765 bolnikih z dokumentiranim napredovanjem ob 5FU ob vključitvi v raziskavo:

	III. faza					
	Campto v prim. s podporno oskrbo			Campto v prim. s 5FU		
	Campto n = 183	podporna oskrba n = 90	vrednosti p	Campto n = 127	5FU n = 129	vrednosti p
preživetje brez napredovanja boleznih 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 (mesecev)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

NP: ne pride v poštev

*: statistično pomembna razlika

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

Poleg tega so pri 304 bolnikih opravili neprimerjalne raziskave II. faze s tedensko shemo odmerjanja; odmerek je bil 125 mg/m² v 90-minutni intravenski infuziji 4 tedne zapored, čemur je sledil 2-tedenski premor. V teh raziskavah je bil mediani čas do napredovanja boleznih 17 tednov, mediano preživetje pa 10 mesecev. Varnostni profil je bil ob tedenski shemi pri 193 bolnikih ob začetnem odmerku 125 mg/m² podoben kot v shemi na 3 tedne. Mediani čas pojava prvega tekočega blata je bil 11. dan.

V kombiniranem zdravljenju s cetuksimabom po neuspešnem citotoksičnem zdravljenju, ki je vključevalo irinotekan

Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s cetuksimabom in irinotekanom je bila preskušana v dveh kliničnih raziskavah. Kombinirano zdravljenje je prejelo skupno 356 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke z izraženim EGFR, in pri katerih je bilo citotoksično zdravljenje, ki je vključevalo irinotekan, neuspešno. Bolniki so imeli Karnofskyjev zmogljivostni status najmanj 60, večina teh pa je imela Karnofskyjev zmogljivostni status ≥ 80 .

EMR 62 202-007: V randomizirani raziskavi so primerjali kombinirano zdravljenje s cetuksimabom in irinotekanom (218 bolnikov) z monoterapijo s cetuksimabom (111 bolnikov).

IMCL CP02-9923: V odprti raziskavi z enim krakom so preiskovali kombinirano zdravljenje pri 138 bolnikih.

Podatke o učinkovitosti, zbrane v tej študiji, povzema spodnja preglednica:

Raziskava	n	ORR		DCR		PFS (meseci)		OS (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
IMCLCP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuksimab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

IZ = interval zaupanja, DCR = stopnja nadzora boleznj (bolniki s popolnim odzivom, z delnim odzivom ali s stabilno boleznijo najmanj 6 tednov), ORR = objektivna stopnja odziva (bolniki s popolnim ali z delnim odzivom), OS = celokupno preživetje, PFS = preživetje brez napredovanja boleznj

Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s cetuksimabom in irinotekanom je bila večja kot učinkovitost monoterapije s cetuksimabom glede objektivne stopnje odziva (ORR), stopnje nadzora boleznj (DCR) in preživetja brez napredovanja boleznj (PFS). V randomiziranem preskušanjju niso prikazali nobenih učinkov na celokupno preživetje (razmerje ogroženosti 0,91, $p = 0,48$).

Farmakokinetični/farmakodinamični podatki

Izrazitost glavnih neželenih učinkov pri zdravlju Campto (npr. levkonevtropenije in driske) je povezana z izpostavljenostjo (AUC) matičnemu zdravlju in presnovku SN-38. V monoterapiji so ugotavljali pomembno korelacijo med hematološkimi neželenimi učinki (zmanjšanjem števila belih krvnih celic in nevtrofilcev na najnižji točki) ali izrazitostjo driske in vrednostma AUC tako irinotekana kot tudi presnovka SN-38.

Bolniki z zmanjšano aktivnostjo UGT1A1

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V raziskavi I. faze pri 60 bolnikih z odmerno shemo 30-minutne intravenske infuzije od 100 do 750 mg/m^2 na tri tedne je irinotekan pokazal dvofazen ali trifazen profil izločanja. Povprečni očistek iz plazme je bil 15 l/h/m^2 in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) 157 l/m^2 . Povprečni plazemski razpolovni čas prve faze trifaznega modela je bil 12 minut, druge faze 2,5 ure in terminalne faze 14,2 ure. SN-38 je pokazal dvofazen profil izločanja s povprečnim terminalnim razpolovnim časom izločanja 13,8 ure. Po koncu infuzije v priporočenem odmerku 350 mg/m^2 sta bili povprečni največji koncentraciji irinotekana oz. SN-38 v plazmi $7,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ oz. 56 ng/ml , povprečni vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa $34 \text{ } \mu\text{g.h/ml}$ in 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 rakom debelega črevesa in danke, zdravljenih z različnimi razporedi in različnimi odmerki v raziskavah II. faze. Farmakokinetični parametri, ocenjeni z modelom treh razdelkov, so bili podobni tistim, ki so jih ugotovili v raziskavah I. faze. Vse raziskave so pokazale, da izpostavljenost irinotekanu (CPT-11) in SN-38 naraščata sorazmerno z apliciranim odmerkom CPT-11; njuna farmakokinetika ni odvisna od števila predhodnih ciklusov in sheme uporabe.

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

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

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

- Hidrolize s karboksilesterazo v aktivni presnovek SN-38. SN-38 se v glavnem izloči 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.
- Oksidacij, odvisnih od encimov 3A citokromov P450, ki povzročijo odprtje zunanjšega piperidinskega obroča ter nastanek APC (derivat aminopentanojske kisline) in NPC (primarniaminski derivat) (glejte poglavje 4.5).

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

Pri bolnikih z bilirubinemijo med 1,5- in 3-kratno zgornjo normalno mejo se očistek irinotekana zmanjša za približno 40 %. Pri teh bolnikih odmerki irinotekana 200 mg/m^2 povzročijo primerljivo izpostavljenost zdravilu v plazmi kot odmerki 350 mg/m^2 pri bolnikih z rakom, ki imajo normalne jetrne parametre.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irinotekan in SN-38 sta se izkazala za mutagena *in vitro* v testu kromosomske aberacije na celicah CHO, *in vivo* pa v mikronukleusnem testu pri miših.

Vendar pa so pokazali, da v Amesovem testu nimata nobenega mutagenega potenciala.

Pri podganah, zdravljenih 13 tednov enkrat na teden v največjem odmerku 150 mg/m^2 (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 zdravilom Campto opravljene raziskave toksičnosti enkratnih in ponavljajočih se odmerkov. Glavni toksični učinki so se pojavili na hemopoetičnem in limfatičnem sistemu. Pri psih so poročali o pozni driski, povezani z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih so ugotavljali tudi alopecijo.

Izrazitost teh učinkov je bila odvisna od odmerka in reverzibilna.

Razmnoževanje

Irinotekan je v odmerkih, ki so manjši od terapevtskih odmerkov pri ljudeh, teratogen pri podganah in kuncih. Mladiči podgan, ki so se rodili zdravljenim samicam, so imeli vidne zunanje nenormalnosti in zmanjšano plodnost. Tega niso opazili pri morfološko normalnih mladičih. Opazili so zmanjšano težo posteljice pri brejih podganah in zmanjšanje sposobnosti preživetja ter zvečanje vedenjskih nenormalnosti pri potomcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- sorbitol (E420)
- mlečna kislina
- voda za injekcije

Za prilagoditev pH na 3,5 lahko zdravilo vsebuje tudi natrijev hidroksid (E524) ali klorovodikovo kislino (E507).

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

Ne mešajte z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti neodprtih vial je 36 mesecev.

Koncentrat Campto je fizikalno in kemijsko združljiv z raztopinami za infundiranje (0,9 % (m/v) raztopina natrijevega klorida in 5 % (m/v) raztopina glukoze) do 28 dni, če je shranjen v vsebnikih iz LDPE ali PVC pri 5 °C ali pri 30 °C/okoljski vlažnosti in zaščiteno pred svetlobo. Če je izpostavljen svetlobi, je fizikalno kemijska združljivost dokazana do 3 dni.

Toda za zmanjšanje mikrobiološke ogroženosti je priporočljivo, da raztopino za infundiranje pripravimo tik pred uporabo, infundiranje pa začnemo čim prej po pripravi. Če raztopina ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja pred uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Posamezne vialje iz polipropilena medicinske stopnje, jantarne barve, ki vsebujejo 2 ml (40 mg), 5 ml (100 mg) oz. 15 ml (300 mg), zaprte z zaporko iz halobutilne gume.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Tako kot druga antineoplastična zdravila je treba tudi zdravilo Campto pripraviti in z njim ravnati previdno. Uporabljati je treba očala, masko in rokavice.

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

Priprava za intravensko infundiranje:

Kot vsa druga zdravila za injiciranje JE TREBA TUDI RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE CAMPTO PRIPRAVITI ASEPTIČNO (glejte poglavje 6.3).

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

S kalibrirano brizgo aseptično izvlecite potrebno količino **koncentrata** za raztopino zdravila Campto iz vialje in ga vbrizgajte v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico, ki vsebuje bodisi 0,9 % raztopino natrijevega klorida ali 5 % raztopino glukoze. Infuzijo je nato treba dobro premešati z ročnim vrtenjem.

Odstranjevanje:

Vse materiale, uporabljene pri redčenju in aplikaciji, je treba odstraniti skladno s standardnimi bolnišničnimi postopki za citotoksične snovi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

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

5363-I-1989/10 (2 ml viala)

5363-I-1990/10 (5 ml viala)

5363-I-1991/10 (15 ml viala)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

3.2.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 5. 2013