

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Irinotekan PharmaSwiss 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena 2 ml viala zdravila Irinotekan PharmaSwiss vsebuje 40 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.
Ena 5 ml viala zdravila Irinotekan PharmaSwiss vsebuje 100 mg irinotekanijevega klorida trihidrata.

Pomožne snovi:
sorbitol E420 (45 mg/ml)
natrij

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rahlo zeleno-rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Irinotekan PharmaSwiss je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredujočim rakom debelega črevesa in danke, in sicer:

- v kombinaciji s 5-fluorouracilom in folinsko kislino pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s kemoterapijo zaradi napredovale bolezni,
- kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih predhodno zdravljenje, ki je vključevalo 5-fluorouracil, ni bilo uspešno.

Irinotekan je v kombinaciji s cetuksimabom indiciran za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke z ekspresijo receptorjev za epidermalni rastni faktor (EGFR), in sicer po neuspešnem predhodnem citotoksičnem zdravljenju, ki je vključevalo irinotekan.

Kombinacija irinotekana in 5-fluorouracila, folinske kisline ter bevacizumaba je indicirana kot kombinacija prve izbire pri bolnikih z metastatskim karcinomom debelega črevesa ali danke.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za odrasle. Pred uporabo je treba zdravilo Irinotekan PharmaSwiss koncentrat za raztopino za infundiranje ustrezno razredčiti. Ustrezno razredčeno raztopino za infundiranje je treba nato bolniku dati v obliki infuzije v periferno ali centralno veno.

Priporočeno odmerjanje

Samostojno zdravljenje (pri predhodno že zdravljenih bolnikih):

Priporočeni odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata je 350 mg/m² v obliki 30- do 90-minutne intravenske infuzije na vsake tri tedne (glejte "Način uporabe" v nadaljevanju ter poglavje 4.4 in poglavje 6.6).

Kombinirano zdravljenje (pri predhodno še nezdravljenih bolnikih):

Varnost in učinkovitost uporabe irinotekana v kombinaciji s 5-fluorouracilom (5-FU) in folinsko kislino (FA) so ovrednotili z uporabo irinotekana in 5-FU/FA po shemi na vsaka dva tedna (glejte poglavje 5.1).

Priporočeni odmerek zdravila Irinotekan PharmaSwiss je 180 mg/m² enkrat na vsaka 2 tedna v obliki 30- do 90-minutne intravenske infuzije, ki ji sledi infuzija folinske kisline in 5-fluorouracila.

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

Običajno se irinotekan uporablja v enakem odmerku kot pri zadnjih ciklih predhodne sheme zdravljenja z irinotekanom. Bolnik irinotekana ne sme prejeti prej kot 1 uro po koncu infundiranja cetuksimaba.

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

Prilagoditve odmerjanja

Bolnik lahko zdravilo Irinotekan PharmaSwiss prejme šele, 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 izzveni.

Na začetku naslednjega infundiranja je treba odmerek zdravila Irinotekan PharmaSwiss (in 5-FU, če uporaba le-tega pride v poštev) zmanjšati glede na najhujšo stopnjo neželenih učinkov, ki so se pojavili pri predhodnem infundiranju. Zdravljenje je treba odložiti za 1 do 2 tedna, da bi z zdravljenjem povezani neželeni učinki lahko izzveneli.

Odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata (in/ali 5-FU, če uporaba le-tega pride v poštev) je treba zmanjšati za 15 do 20 %, če se pojavijo:

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

Če se v kombinaciji z irinotekanom uporablja cetuksimab, je treba odmerek cetuksimaba prilagoditi v skladu s povzetkom glavnih značilnosti tega zdravila.

Če se v kombinaciji z irinotekanom/5-FU/FA uporablja bevacizumab, je treba odmerek bevacizumaba prilagoditi v skladu s povzetkom glavnih značilnosti bevacizumaba.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro delovanja jeter: Samostojno zdravljenje: Pri bolnikih s statusom zmogljivosti ≤ 2 je treba začetni odmerek zdravila Irinotekan PharmaSwiss določiti glede na vrednosti bilirubina v krvi (do 3-kratna zgornja meja normalnih vrednosti (ZMN)). Pri bolnikih s hiperbilirubinemijo in protrombinskim časom, večjim od 50 %, je očistek irinotekana manjši (glejte poglavje 5.2), tveganje za pojav hematotoksičnih učinkov pa zato večje. V tej skupini bolnikov je treba tedensko opravljati preiskave celotne krvne slike.

- Pri bolnikih z vrednostjo bilirubina do 1,5-kratne ZMN je priporočen odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata 350 mg/m².
- Pri bolnikih z vrednostjo bilirubina od 1,5- do 3-kratne ZMN je priporočen odmerek irinotekanijevega klorida trihidrata 200 mg/m².
- Pri bolnikih z vrednostjo bilirubina, večjo od 3-kratne ZMN, se zdravljenja z irinotekanom ne sme uvesti (glejte poglavje 4.3 in poglavje 4.4).

Podatkov o zdravljenju z irinotekanom v kombinaciji z drugimi zdravili pri bolnikih z okvaro jeter ni na voljo.

Bolniki z okvaro delovanja ledvic: Uporaba irinotekana pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic ni priporočljiva, saj študije pri tej skupini bolnikov niso bile izvedene (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2).

Starejši bolniki: Specifične farmakokinetične študije pri starejših bolnikih niso bile izvedene. Ker so pri tej starostni skupini bolnikov biološke funkcije pogosto zmanjšane, je pri določitvi ustreznega odmerka potrebna previdnost. Pri tej populaciji bolnikov je potreben intenzivnejši zdravniški nadzor (glejte poglavje 4.4).

Otroci: Pri otrocih se irinotekana ne sme uporabljati.

Način uporabe

Zdravilo Irinotekan PharmaSwiss je citotoksično. Za informacije o redčenju in posebnih varnostnih ukrepih za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom glejte poglavje 6.6.

Zdravila Irinotekan PharmaSwiss se ne sme dati v obliki intravenskega bolusa ali v obliki intravenske infuzije, krajše od 30 minut ali daljše od 90 minut.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z irinotekanom mora trajati dokler bolezen napreduje ali dokler se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki zdravila.

4.3 Kontraindikacije

- Kronična vnetna bolezen črevesa in/ali zapora črevesa (glejte poglavje 4.4).
- Huda preobčutljivostna reakcija na irinotekanijev klorid trihidrat ali katerokoli pomožno snov zdravila Irinotekan PharmaSwiss v anamnezi.
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Vrednost bilirubina, večja od 3-kratne ZMN (glejte poglavje 4.4).
- Huda odpoved kostnega mozga.
- Status zmogljivosti po SZO > 2.
- Sočasna uporaba s šentjanževko (glejte poglavje 4.5).
- Za dodatne kontraindikacije za uporabo cetuksimaba ali bevacizumaba glejte povzetka glavnih značilnosti teh dveh zdravil.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavji “Nosečnost in dojenje” ter “Posebna opozorila in previdnostni ukrepi”).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Irinotekan PharmaSwiss se sme uporabljati le na oddelkih, specializiranih za uporabo citotoksičnih kemoterapevtikov. Uporabo zdravila mora nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje na področju uporabe protitumorskih kemoterapevtikov.

Glede na naravo in pojavnost neželenih učinkov se lahko zdravilo Irinotekan PharmaSwiss v naslednjih primerih uporablja le po skrbnem ovrednotenju pričakovanih koristi in možnih terapevtskih tveganj:

- pri bolnikih, ki imajo katerega od dejavnikov tveganja, še posebej tistih s statusom zmogljivosti po SZO = 2.
- pri tistih redkih bolnikih, pri katerih obstaja verjetnost, da ne bodo upoštevali priporočil za obvladovanje neželenih učinkov (potreba po takojšnjem in podaljšanem antidiaroičnem zdravljenju, skupaj z obilnim vnosom tekočin ob prvem pojavu pozne driske). Pri takšnih bolnikih je priporočljiv strog nadzor v bolnišnici.

Kadar se zdravilo Irinotekan PharmaSwiss uporablja kot samostojno zdravilo, se običajno odmerja po shemi na vsake 3 tedne. Pri bolnikih, ki utegnejo potrebovati natančnejše spremljanje ali pa je tveganje za pojav hude nevtropenije še posebej veliko, se lahko razmisli o tedenski shemi odmerjanja (glejte poglavje 5.1).

Pozna driska

Bolnike je treba seznaniti z možnostjo pojava pozne driske, ki se lahko pojavi več kot 24 ur po uporabi zdravila Irinotekan PharmaSwiss in kadarkoli pred naslednjim ciklusom zdravljenja. Pri samostojnem zdravljenju je bil mediani čas do pojava prvega tekočega blata 5 dni po infuziji zdravila Irinotekan PharmaSwiss. Po pojavu tekočega blata mora bolnik o tem takoj obvestiti svojega zdravnika in nemudoma začeti z ustreznim zdravljenjem.

Tveganje za pojav driske je večje pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z obsevanjem trebuha/medenice, pri bolnikih s hiperlevkocitozo pred začetkom zdravljenja, pri bolnikih s statusom zmogljivosti ≥ 2 in pri ženskah. Nepravilno zdravljena driska je lahko življenjsko nevarna, še posebej, če ima bolnik sočasno tudi nevtropenijo.

Takoj po pojavu prvega tekočega blata mora bolnik začeti piti velike količine napitkov z elektroliti in nemudoma začeti z ustreznim antidiaroičnim zdravljenjem. Antidiaroično zdravljenje je treba bolniku predpisati na oddelku, kjer je prejel irinotekanijev klorid trihidrat. Ob odpustu iz bolnišnice mora bolnik imeti na voljo predpisana zdravila, da lahko začne drisko zdraviti takoj, ko se le-ta pojavi. Poleg tega mora bolnik, ko/če se driska pojavi, o tem obvestiti svojega zdravnika ali oddelek, kjer je prejel irinotekanijev klorid trihidrat.

Trenutno priporočeno antidiaroično zdravljenje obsega visoke odmerke loperamida (4 mg kot prvi odmerek, nato pa 2 mg na vsaki 2 uri). Zdravljenje je treba nadaljevati še 12 ur po zadnjem odvajanju tekočega blata in se ga ne sme spreminjati. Loperamida se v teh odmerkih v nobenem primeru ne sme uporabljati več kot 48 ur zapored, ker obstaja nevarnost za pojav paralitičnega ileusa. Loperamida se prav tako ne sme uporabljati manj kot 12 ur.

Če je driska povezana s hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev manjše od 500 celic/mm^3), je treba poleg antidiaroičnega zdravljenja uvesti tudi profilaktično zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom.

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

- driske, ki jo spremlja povišana telesna temperatura,
- hude driske (takšne, ki zahteva intravensko nadomeščanje tekočine),
- driske, ki traja dlje kot 48 ur od začetka zdravljenja z visokimi odmerki loperamida.

Loperamida se ne sme uporabljati profilaktično, niti pri bolnikih, pri katerih se je pri prejšnjih ciklusih že pojavila pozna driska.

Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila huda driska, je pri naslednjih ciklusih zdravljenja priporočljivo zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Med zdravljenjem z irinotekanom je priporočljivo tedensko opravljati preiskave celotne krvne slike. Bolnike je treba seznaniti s tveganjem za pojav nevtropenije in jim pojasniti, kako pomemben znak je povišana telesna temperatura. Febrilna nevtropenija (telesna temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ in število nevtrofilcev ≤ 1.000 celic/ mm^3) zahteva urgentno bolnišnično zdravljenje s širokospektralnimi intravenskimi antibiotiki.

Pri bolnikih, pri katerih so se pojavili hudi hematološki učinki, je pri naslednjih aplikacijah zdravila priporočljivo zmanjšati odmerke (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudo drisko je tveganje za pojav okužbe in hematološke toksičnosti večje. Pri bolnikih s hudo drisko je treba opraviti preiskave celotne krvne slike.

Okvara jeter

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

Pri bolnikih z vrednostjo bilirubina v območju od 1,5- do 3-kratne ZMN so potrebne tedenske preiskave celotne krvne slike, saj je očistek irinotekana pri takšnih bolnikih manjši (glejte poglavje 5.2), tveganje za pojav hematotoksičnih učinkov pa zato v tej populaciji bolnikov večje. Pri bolnikih, pri katerih vrednost bilirubina presega 3-kratno ZMN, se irinotekana ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Navzea in bruhanje

Pred vsakim zdravljenjem z irinotekanom je priporočljivo profilaktično zdravljenje z antiemetiki. O navzeji in bruhanju so poročali pogosto. Pri bolnikih, ki bruhamo in imajo hkrati pozno drisko, je treba čimprej uvesti ustrezno bolnišnično zdravljenje.

Akutni holinergični sindrom

Če se pojavi akutni holinergični sindrom (opredeljen kot zgodnja driska in razni drugi simptomi, kot so znojenje, krči v trebuhu, solzenje, mioza in slinjenje), je treba uporabiti atropinjev sulfat (250 mikrogramov subkutano), če uporaba le-tega ni klinično kontraindicirana (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih z astmo. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavil akuten in hud holinergični sindrom, je pri uporabi naslednjih odmerkov irinotekana priporočljiva profilaktična uporaba atropinjevega sulfata.

Bolezni dihal

Pri zdravljenju z irinotekanom so občasno poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki se je kazala v obliki pljučnih infiltratov. Intersticijska pljučna bolezen je lahko smrtna. Dejavniki tveganja, ki so lahko povezani s pojavom intersticijske pljučne bolezni, vključujejo uporabo pnevmotoksičnih zdravil, zdravljenje z obsevanjem in uporabo kolonije stimulirajočih faktorjev. Pri bolnikih z dejavniki tveganja je treba pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z irinotekanom skrbno nadzirati respiratorne simptome.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih so biološke funkcije, še posebej delovanje jeter, pogosto zmanjšane. Odmerek zdravila Irinotekan PharmaSwiss je v tej populaciji bolnikov zato treba določiti previdno (glejte poglavje 4.2).

Bolniki z zaporo črevesa

Bolniki zdravila Irinotekan PharmaSwiss ne smejo prejeti, dokler zapora črevesa ni povsem odpravljena (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvaro delovanja ledvic

Študije v tej populaciji bolnikov niso bile izvedene (glejte poglavje 4.2 in poglavje 5.2).

Drugo

Zdravilo Irinotekan PharmaSwiss vsebuje sorbitol, zato ni primerno za bolnike z dedno intoleranco za fruktozo.

Pri bolnikih, pri katerih se je zaradi driske in/ali bruhanja pojavila dehidracija ali sepsa, so v redkih primerih poročali o ledvični insuficienci, hipotenziji ali cirkulacijski odpovedi.

Med zdravljenjem in še vsaj tri mesece po zaključku zdravljenja morajo bolniki in bolnice uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Pri sočasni uporabi irinotekana in močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazol) ali induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, šentjanževka) se lahko spremeni presnova irinotekana, zato se je treba sočasni uporabi izogibati (glejte poglavje 4.5).

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcij med irinotekanom in zaviralci živčno-mišičnega prenosa ni mogoče izključiti. Zdravilo Irinotekan PharmaSwiss deluje antiholinesterazno. Zdravila z antiholinesteraznim delovanjem lahko podaljšajo učinek živčno-mišične blokade, dosežene s suksametonijem. Pojavi se lahko antagonizem živčno-mišične blokade, dosežene z nedepolarizirajočimi zdravili.

Izsledki več študij kažejo, da se pri sočasni uporabi antiepileptikov, ki inducirajo CYP3A (npr. karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin), zmanjša izpostavljenost irinotekanu, SN-38 in glukuronidu SN-38 ter zmanjšajo farmakodinamični učinki. Učinki takšnih antiepileptikov so se kazali z zmanjšanjem vrednosti AUC SN-38 in SN-38G za 50 % ali več. Poleg indukcije encimov citokroma P450 3A je manjša izpostavljenost irinotekanu in njegovim presnovkom morda tudi posledica močnejše glukuronidacije in povečanega izločanja z žolčem.

V študiji se je pri sočasni uporabi ketokonazola, v primerjavi z uporabo irinotekana samega, vrednost AUC APC zmanjšala za 87 %, vrednost AUC SN-38 pa povečala 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 s citokromom P450 3A4. Pri sočasni uporabi irinotekana in zaviralca ali induktorja te presnovne poti se lahko spremeni presnova irinotekana, zato se je sočasni uporabi treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

V majhni farmakokinetični študiji (n = 5), v kateri so osebe irinotekan v odmerku 350 mg/m² prejele skupaj z 900 mg šentjanževke (*Hypericum perforatum*), so ugotovili, da se je koncentracija aktivnega presnovka irinotekana, SN-38, v plazmi zmanjšala za 42 %.

Šentjanževka znižuje koncentracijo SN-38 v plazmi, zato je njena uporaba skupaj z irinotekanom kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi 5-fluorouracila/folinske kisline v kombinirani shemi zdravljenja se farmakokinetika irinotekana ne spremeni.

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

V eni študiji so bile koncentracije irinotekana pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo irinotekan/5-FU/FA, podobne kot pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo irinotekan/5-FU/FA skupaj z bevacizumabom. V podskupinah bolnikov (približno 30 bolnikov na vsako skupino zdravljenja) so ovrednotili koncentracije SN-38, aktivnega presnovka irinotekana. Pri bolnikih, ki so prejeli irinotekan/5-FU/FA v kombinaciji z bevacizumabom, so bile koncentracije SN-38 v povprečju za 33 % večje kot pri bolnikih, ki so prejeli samo irinotekan/5-FU/FA. Zaradi velike variabilnosti med posameznimi bolniki in majhnega vzorca pa ni mogoče zanesljivo trditi, da je opaženo zvišanje koncentracij SN-38 posledica uporabe bevacizumaba. Zabeležena je bila tudi nekoliko večja pojavnost neželenih učinkov driske in levkopenije.

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi irinotekana pri nosečnicah ni podatkov. Dokazano je, da irinotekan pri kuncih in podganah deluje embriotoksično, fetotoksično in teratogeno. Zdravila Irinotekan PharmaSwiss se med nosečnostjo ne sme uporabljati (glejte poglavji "Kontraindikacije" ter "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi, ki se zdravijo z zdravilom Irinotekan PharmaSwiss, je treba odsvetovati nosečnost in jim naročiti, da morajo v primeru zanositve o tem nemudoma obvestiti zdravnika, ki vodi zdravljenje. Tako ženske v rodni dobi kot moški morajo med zdravljenjem in še vsaj tri mesece po zaključku zdravljenja z zdravilom Irinotekan PharmaSwiss uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije.

Dojenje

Pri doječih podganah so v mleku odkrili z radioaktivnim izotopom ogljika ^{14}C označen irinotekan. Ni znano, če se irinotekan izloča v materino mleko. Ker se pri dojenem otroku lahko pojavijo neželeni učinki, mati med zdravljenjem z irinotekanom ne sme dojiti (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti, da se v 24 urah po prejetju irinotekana lahko pojavijo omotica in motnje vida. Bolniku je treba pojasniti, da v primeru pojava teh simptomov ne sme voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so opisani neželeni učinki, ki se nanašajo na irinotekan. Ni dokazov, da bi cetuksimab vplival na varnostni profil irinotekana ali obratno. V kombinaciji s cetuksimabom so bili dodatno opisani tisti neželeni učinki, ki so pričakovani pri uporabi cetuksimaba (npr. aknam podoben izpuščaj, 88 %), zato glejte tudi povzetek glavnih značilnosti cetuksimaba.

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

O naslednjih neželenih učinkih, ki so ali bi lahko bili povezani z uporabo irinotekana, so poročali pri 765 bolnikih, ki so ga prejeli kot samostojno zdravljenje v priporočenem odmerku 350 mg/m^2 , in

pri 145 bolnikih, ki so se zdravili z irinotekanom v kombinaciji s 5-FU/FA po shemi na 2 tedna v priporočenem odmerku 180 mg/m².

Pogostnost neželenih učinkov je navedena kot: 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 $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Bolezni prebavil

Pozna driska

Driska (ki se pojavi več kot 24 ur po aplikaciji zdravila) je neželeni učinek zdravila Irinotekan PharmaSwiss, ki omejuje velikost odmerka.

Samostojno zdravljenje:

Zelo pogosti: O hudi driski so poročali pri 20 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za zdravljenje driske. V ovrednotenih ciklikih se je huda driska pojavila pri 14 % bolnikov. Mediana vrednost časa do pojava prvega tekočega blata je bila 5 dni po infuziji irinotekanijevega klorida trihidrata.

Kombinirano zdravljenje:

Zelo pogosti: O hudi driski so poročali pri 13,1 % bolnikov, ki so upoštevali priporočila za zdravljenje driske. V ovrednotenih ciklikih se je huda driska pojavila pri 3,9 % bolnikov.

Občasni: Poročali so o primerih psevdomembranskega kolitisa. En primer psevdomembranskega kolitisa je bil tudi bakteriološko potrjen (*Clostridium difficile*).

Navzea in bruhanje

Samostojno zdravljenje:

Zelo pogosti: O hudi navzeji in bruhanju so poročali pri približno 10 % bolnikov, ki so prejeli antiemetike.

Kombinirano zdravljenje:

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

Dehidracija

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

Občasni: Pri bolnikih z epizodami dehidracije, povezane z drisko in/ali bruhanjem, so poročali o primerih ledvičnega popuščanja, hipotenzije ali kardio-cirkulacijske odpovedi.

Druge bolezni prebavil

Pogosti: O zaprtju, povezanem z uporabo irinotekana in/ali loperamida, so poročali pri:

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

Občasni: zapora črevesa, ileus ali krvavitve v prebavilih

Redki: kolitis, vključno s tiflitisom, ishemičnim in ulcerativnim kolitisom ter perforacija črevesa
Uporaba irinotekana je bila povezana tudi z redkimi primeri simptomatskega ali asimptomatskega vnetja trebušne slinavke. Med drugimi blagimi učinki so še anoreksija, bolečine v trebuhu in vnetje sluznic.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Nevtropenija je neželeni učinek, ki omejuje velikost odmerka. Nevtropenija je bila reverzibilna in ni bila kumulativna. Mediani čas do največjega zmanjšanja števila nevtrofilcev je bil 8 dni, tako pri samostojnem zdravljenju kot pri kombiniranem zdravljenju.

Samostojno zdravljenje:

Zelo pogosti: Nevtropenijo so ugotovili pri 78,7 % bolnikov. Nevtropenija je bila huda pri 22,6 % bolnikov (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³). V ovrednotenih ciklikih je 18 % bolnikov imelo število nevtrofilcev manjše od 1.000 celic/mm³, vključno s 7,6 % bolnikov, ki so imeli število nevtrofilcev manjše od 500 celic/mm³. Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo do 22. dneva.

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

Epizode okužb so se pojavile pri okoli 10,3 % bolnikov (2,5 % ciklusov).

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

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

Kombinirano zdravljenje:

Zelo pogosti: Nevtropenijo so ugotovili pri 82,5 % bolnikov. Nevtropenija je bila huda pri 9,8 % bolnikov (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³). V ovrednotenih ciklusih je 67,3 % bolnikov imelo število nevtrofilcev manjše od 1.000 celic/mm³, vključno z 2,7 % bolnikov, ki so imeli število nevtrofilcev < 500 celic/mm³. Stanje se je ponavadi popolnoma popravilo v 7 do 8 dneh.

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

O trombocitopeniji (< 100.000 celic/mm³) so poročali pri 32,6 % bolnikov in v 21,8 % ciklusov. O hudi trombocitopeniji (< 50.000 celic/mm³) niso poročali.

Pogosti: O povišani telesni temperaturi s hudo nevtropenijo so poročali pri 3,4 % bolnikov in v 0,9 % ciklusov. Epizode okužb so se pojavile pri približno 2 % bolnikov (0,5 % ciklusov). S hudo nevtropenijo so bile povezane pri približno 2,1 % bolnikov (0,5 % ciklusov) in so se v 1 primeru končale s smrtjo.

Zelo redki: V obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o enem primeru periferne trombocitopenije z antitrombocitnimi protitelesi.

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: Pri bolnikih, ki so doživeli sepso, so poročali o ledvičnem popuščanju, hipotenziji ali kardio-cirkulacijski odpovedi.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: Povišana telesna temperatura brez okužbe in brez sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 12 % bolnikov, ki so se zdravili samo z irinotekanom.

Pogosti:

Akutni holinergični sindrom

Pri samostojnem zdravljenju se je hud in prehoden akutni holinergični sindrom pojavil pri 9 % bolnikov, pri kombiniranem zdravljenju pa pri 1,4 % bolnikov. Glavni simptomi so bili opredeljeni kot zgodnja driska in razni drugi simptomi, kot so 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 irinotekaničnega klorida trihidrata ali v prvih 24 urah po njej. Ti simptomi izginejo po uporabi atropina (glejte poglavje 4.4).

Pri samostojnem zdravljenju so o hudi asteniji poročali pri manj kot 10 % bolnikov, pri kombiniranem zdravljenju pa pri 6,2 % bolnikov. Vzročna povezava z irinotekanom ni bila jasno ugotovljena.

Povišana telesna temperatura brez okužbe in brez sočasne hude nevtropenije se je pojavila pri 6,2 % bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje.

Občasni: Poročali so o blagih reakcijah na mestu infundiranja.

Srčne bolezni

Redki: hipertenzija med infuzijo ali po njej

Bolezni dihal

Občasni: intersticijska pljučna bolezen, ki se je kazala v obliki pljučnih infiltratov

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

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: reverzibilna alopecija

Občasni: blage kožne reakcije

Bolezni imunskega sistema

Občasni: blage alergijske reakcije

Redki: anafilaktične/anafilaktoidne reakcije

Bolezni mišično-skeletnega sistema

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

Preiskave

Zelo pogosti: Pri kombiniranem zdravljenju so o zvišanju serumske ravni ALT (alanin-aminotransferaza) poročali pri 15 % bolnikov, o zvišanju serumske ravni AST (aspartat-aminotransferaza) pri 11 % bolnikov, o zvišanju serumske ravni alkalne fosfataze pri 11 % bolnikov in o zvišanju serumske ravni bilirubina pri 10 % bolnikov. Zvišanja so bila prehodna in stopnje 1 ali 2, bolniki pa niso imeli progresivnih jetrnih metastaz.

Pogosti: Pri samostojnem zdravljenju so o zvišanju vrednosti aminotransferaz v serumu poročali pri 9,2 % bolnikov, o zvišanju vrednosti alkalne fosfataze v serumu pri 8,1 % bolnikov in o zvišanju vrednosti bilirubina v serumu pri 1,8 % bolnikov. Zvišanja serumskih ravni so bila prehodna ter blaga do zmerna in so se pojavila pri bolnikih brez progresivnih jetrnih metastaz. O prehodnem in blagem do zmernem zvišanju serumske ravni kreatinina so poročali pri 7,3 % bolnikov.

Pri kombiniranem zdravljenju so o prehodnih zvišanjih serumske ravni bilirubina 3. stopnje poročali pri 1 % bolnikov. O zvišanju 4. stopnje niso poročali.

Redki: hipokaliemija in hiponatriemija, večinoma povezani z drisko in bruhanjem

Zelo redki: zvišane ravni amilaze in/ali lipaze

Bolezni živčevja

Zelo redki: prehodne motnje govora, povezane z infundiranjem irinotekana

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja v odmerkih, ki so bili približno do dvakrat večji od priporočenega terapevtskega odmerka. Takšni odmerki so lahko smrtni. Najpomembnejša opisana neželena učinka sta bila huda nevtropenija in huda driska. Za irinotekan ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti maksimalno podporno zdravljenje, da se prepreči pojav dehidracije zaradi driske. Zdraviti je treba morebitne zaplete zaradi okužb.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki),
oznaka ATC: L01XX19

Eksperimentalni podatki

Irinotekan je polsintetični derivat kamptotecina. Je antineoplastično zdravilo, ki deluje kot specifični zaviralec DNA topoizomeraze I. V večini tkiv se s karboksilesterazo presnovi v SN-38, za katerega je bilo ugotovljeno, da na prečiščeno topoizomerozo I deluje močnejše od irinotekana in je v primerjavi z irinotekanom tudi bolj citotoksičen proti različnim linijam mišjih in človeških tumorskih celic.

Irinotekan ali SN-38 z zaviranjem DNA topoizomeraze I povzročita poškodbe enoverižne DNA, kar zavre replikacijske vilice in je vzrok za citotoksičnost. Ugotovili so, da je citotoksično delovanje odvisno od časa in je specifično za fazo S.

In vitro je bilo ugotovljeno, da P-glikoprotein MDR irinotekana in SN-38 ne prepozna pomembneje ter 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, adenokarcinom dojke MA16/C, adenokarcinoma debelega črevesa C38 in C51) in proti humanim ksenotransplantatom (adenokarcinom debelega črevesa Co-4, adenokarcinom dojke Mx-1, gastrična adenokarcinoma ST-15 in SC-16). Irinotekan deluje tudi proti tumorjem z izraženim P-glikoproteinom MDR (proti levkemično spremenjenim celicam P388, odpornim proti vinkristinu in doksorubicinu).

Poleg protitumorskega delovanja zdravila Irinotekan PharmaSwiss je najpomembnejši farmakološki učinek irinotekana zaviranje acetilholinesteraze.

Klinični podatki

Samostojna terapija:

Klinične študije II./III. faze so bile izvedene pri več kot 980 bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, pri katerih predhodno zdravljenje po shemi, ki je vključevala 5-FU, ni bilo uspešno. Bolniki so irinotekan prejeli po shemi na vsake 3 tedne. Učinkovitost irinotekana so ovrednotili pri 765 bolnikih s potrjenim napredovanjem bolezni ob zdravljenju s 5-FU ob vključitvi v študijo.

	III. faza					
	irinotekan v primerjavi s podpornim zdravljenjem			irinotekan v primerjavi s 5-FU		
	irinotekanijev klorid trihidrat	podporno zdravljenje	p-vrednost	irinotekanijev klorid trihidrat	5-FU	p-vrednost
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih (%)	n/s	n/s		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 (mesece)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

n/s: navedba ni smiselna

*: statistično značilna razlika

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

Izvedene so bile tudi ne-primerjalne študije II. faze. V teh študijah se je 304 bolnikov zdravilo po tedenski shemi z odmerkom 125 mg/m² v obliki 90-minutne intravenske infuzije 4 zaporedne tedne, katerim je sledil 2-tedenski premor. V teh študijah je bil mediani čas do napredovanja bolezni 17 tednov, mediani čas preživetja pa 10 mesecev. Pri 193 bolnikih, zdravljenih po tedenski shemi

odmerjanja z začetnim odmerkom 125 mg/m^2 , je bil varnostni profil podoben varnostnemu profilu pri tritedenski shemi odmerjanja. Mediani čas do pojava prvega tekočega blata je bil 11 dni.

Kombinirano zdravljenje:

Študija III. faze je bila izvedena pri 385 bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki se predhodno še niso zdravili. Bolniki so se zdravili bodisi po shemi na 2 tedna (glejte poglavje 4.2) ali po tedenski shemi. Pri zdravljenju po shemi na 2 tedna so bolniki enkrat na vsaka 2 tedna na prvi dan prejeli irinotekanijev klorid trihidrat v odmerku 180 mg/m^2 , ki mu je nato sledila infuzija folinske kisline (200 mg/m^2 v obliki 2-urne intravenske infuzije) in 5-fluorouracila (400 mg/m^2 v obliki intravenskega bolusa in nato še 600 mg/m^2 v obliki 22-urne intravenske infuzije). Na drugi dan so bolniki prejeli folinsko kislino in 5-fluorouracil v istih odmerkih in shemah. Pri zdravljenju po tedenski shemi so bolniki prejeli irinotekanijev klorid trihidrat v odmerku 80 mg/m^2 , ki mu je nato sledila infuzija folinske kisline (500 mg/m^2 v obliki 2-urne intravenske infuzije) in nato še 5-fluorouracila (2.300 mg/m^2 v obliki 24-urne intravenske infuzije). Zdravljenje je trajalo 6 tednov.

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

	kombinirana shema zdravljenja (n = 198)		tedenska shema odmerjanja (n = 50)		shema odmerjanja na vsaka 2 tedna (n = 148)	
	irinotekanijev klorid trihidrat + 5-FU/FA	5-FU/FA	irinotekanijev klorid trihidrat + 5-FU/FA	5-FU/FA	irinotekanijev klorid trihidrat + 5-FU/FA	5-FU/FA
Delež odziva (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-vrednost	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
mediani 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	
mediani čas trajanja odziva (mesece)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-vrednost	NZ		p=0,043		NZ	
mediani čas trajanja odziva in stabilnosti (mesece)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-vrednost	p<0,001		NZ		p=0,003	
mediani čas do pojava neuspešnosti zdravljenja (mesece)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-vrednost	p=0,0014		NZ		p<0,001	
mediani čas preživetja (mesece)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-vrednost	p=0,028		NZ		p=0,041	

5-FU: 5-fluorouracil

FA: folinska kislina

NZ: ni statistično značilno

*: po protokolu populacijske analize

Pri zdravljenju po tedenski shemi je bila pojavnost hude driske pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5-FU/FA, 44,4-odstotna, pri bolnikih, zdravljenih samo s 5-FU/FA, pa 25,6-odstotna. Pojavnost hude nevtropenije (število nevtrofilcev < 500 celic/mm³) je bila pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom v kombinaciji s 5-FU/FA, 5,8-odstotna, pri bolnikih, zdravljenih samo s 5-FU/FA, pa 2,4-odstotna. Poleg tega je bil mediani čas do dejanskega poslabšanja statusa zmogljivosti v skupini, ki je prejela kombinacijo z irinotekanom, pomembno daljši kot v skupini, ki je prejela samo 5-FU/FA (p=0,046).

Kakovost življenja so v tej študiji III. faze vrednotili z vprašalnikom EORTC QLQ-C30. Čas do dokončnega poslabšanja je bil v skupinah, ki so prejemale irinotekan, vedno daljši. Izboljšanje celotnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja (*Global Health Status/Quality of Life*) je bilo v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje z irinotekanom, nekoliko boljše, vendar pa ne tudi statistično značilno, kar kaže, da je učinkovitost irinotekana pri kombiniranem zdravljenju mogoče doseči brez vpliva na kakovost življenja.

Kombinacija s cetuksimabom:

Učinkovitost kombinacije cetuksimaba in irinotekana so raziskali v dveh kliničnih študijah. Kombinirano zdravljenje je prejelo skupaj 356 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke z ekspresijo EGFR, pri katerih je bilo nedavno citotoksično zdravljenje, ki je vključevalo irinotekan, neuspešno, in so imeli status zmogljivosti po Karnofskem najmanj 60 (večina je imela status zmogljivosti po Karnofskem ≥ 80).

EMR 62 202-007: S to randomizirano študijo so zdravljenje s kombinacijo cetuksimaba in irinotekana (218 bolnikov) primerjali z zdravljenjem samo s cetuksimabom (111 bolnikov).

IMCL CP02-9923: S to odprto študijo z eno samo skupino zdravljenja so raziskovali kombinirano zdravljenje pri 138 bolnikih.

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

študija	N	ODO		DOB		preživetje brez napredovanja bolezni (meseči)		čas skupnega preživetja (meseči)	
		n (%)	95 % IZ	n (%)	95 % IZ	mediana vrednost	95 % IZ	mediana vrednost	95 % IZ
cetuksimab + irinotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
cetuksimab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

IZ = interval zaupanja, DOB = delež bolnikov z obvladano boleznijo (bolniki s popolnim odzivom, bolniki z delnim odzivom in bolniki z vsaj 6 tednov stabilno boleznijo), ODO = objektivni delež odziva (bolniki s popolnim ali delnim odzivom)

Učinkovitost kombiniranega zdravljenja s cetuksimabom in irinotekanom je bila večja od učinkovitosti zdravljenja samo s cetuksimabom, kar zadeva objektivni delež odziva (ODO), delež bolnikov z obvladano boleznijo (DOB) in preživetje brez napredovanja bolezni. V randomiziranem preizkušanju niso ugotovili učinka na skupno preživetje (razmerje tveganja 0,91, $p = 0,48$).

Kombinacija z bevacizumabom:

V randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preizkušanju III. faze z aktivno kontrolo so vrednotili uporabo bevacizumaba v kombinaciji z irinotekanom/5-FU/FA kot zdravljenje prve izbire pri metastatskem karcinomu debelega črevesa ali danke (študija AVF2107g). Dodatek bevacizumaba h kombinaciji irinotekan/5-FU/FA je statistično pomembno podaljšal celokupno preživetje. Klinična korist, katere merilo je bilo skupno preživetje, se je pokazala pri vseh vnaprej določenih podskupinah bolnikov, vključno s tistimi, definiranimi glede na starost, spol, status zmogljivosti, mesto primarnega tumorja, število prizadetih organov in trajanje metastatske bolezni. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti za bevacizumab.

Rezultati učinkovitosti iz raziskave AVF2107g so povzeti v spodnji tabeli.

	AVF2107g	
	skupina 1 irinotekan /5-FU/FA placebo	skupina 2 irinotekan /5-FU/FA bevacizumab ^a
število bolnikov	411	402
skupno preživetje		
mediani čas (mesece)	15,6	20,3
95 % interval zaupanja	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
razmerje tveganja ^b		0,660
p-vrednost		0,00004
preživetje brez napredovanja bolezni		
mediani čas (mesece)	6,2	10,6
razmerje tveganja		0,54
p-vrednost		0,0001
skupni delež odziva		
delež (%)	34,8	44,8
95 % interval zaupanja	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-vrednost		0,0036
trajanje odziva		
mediani čas (mesece)	7,1	10,4
25. – 75. percentil (mesece)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg na vsaka 2 tedna

^b v primerjavi s kontrolno skupino

Farmakokinetični/farmakodinamični podatki

Izrazitost glavnih neželenih učinkov irinotekana (npr. levkonevtropenija in driska) je povezana z izpostavljenostjo (AUC) izvorni učinkovini in presnovku SN-38. Pri samostojnem zdravljenju so ugotavljali pomembno korelacijo med hematološkimi neželenimi učinki (največje zmanjšanje števila belih krvnih celic in nevtrofilcev) oziroma izrazitostjo driske in vrednostmi AUC tako irinotekana kot presnovka SN-38.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Študija I. faze, izvedena pri 60 bolnikih s shemo odmerjanja v obliki 30-minutne intravenske infuzije od 100 do 750 mg/m² na vsake tri tedne je pokazala, da je profil izločanja irinotekana dvofazen ali trifazen. Povprečni očistek iz plazme je znašal 15 l/h/m², volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) pa 157 l/m². Povprečni plazemski razpolovni čas prve faze trifaznega modela je bil 12 minut, druge faze 2,5 ure, končne faze pa 14,2 ure. SN-38 je imel dvofazen profil izločanja s povprečnim končnim razpolovnim časom izločanja 13,8 ure. Po koncu infundiranja v priporočenem odmerku 350 mg/m² je bila povprečna največja koncentracija irinotekana v plazmi 7,7 µg/ml, povprečna največja koncentracija SN-38 pa 56 ng/ml. Povprečna vrednost površine pod krivuljo (AUC) je za irinotekan znašala 34 µg.h/ml, za SN-38 pa 451 ng.h/ml. Na splošno se farmakokinetični parametri za SN-38 med posamezniki močno razlikujejo.

V preskušanjih II. faze je bila pri 148 bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, zdravljenih z različnimi shemami in odmerki irinotekana izvedena populacijska farmakokinetična analiza. Farmakokinetični parametri, ocenjeni z modelom treh razdelkov, so bili podobni tistim, ki so jih ugotovili v študijah I. faze. Vse študije so pokazale, da izpostavljenost irinotekanu (CPT-11) in SN-38 naraščata sorazmerno s prejetim odmerkom CPT-11, njuna farmakokinetika pa ni odvisna od števila predhodnih ciklov zdravljenja in sheme odmerjanja.

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

Raziskave masnega ravnovesja in presnove z zdravilom, označenim z radioaktivnim izotopom ogljika ^{14}C , so pokazale, da se več kot 50 % intravensko apliciranega odmerka irinotekana izloči v obliki nespremenjenega zdravila, 33 % preko žolča z blatom in 22 % z urinom.

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

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

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

Pri bolnikih z bilirubinemijo z vrednostmi bilirubina med 1,5- in 3-kratno ZMN se očistek irinotekana zmanjša za približno 40 %. Pri teh bolnikih se z odmerkom irinotekana 200 mg/m^2 doseže primerljiva izpostavljenost zdravilu kot z odmerkom 350 mg/m^2 pri bolnikih z rakom, ki imajo normalne jetrne parametre.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Irinotekan in SN-38 sta pri *in vitro* testu kromosomskih aberacij na celicah CHO in pri *in vivo* testu na mišjih mikronukleusih delovala mutageno. Pri Amesovem testu pa mutagenega potenciala niso ugotovili.

Pri podganah, ki so 13 tednov enkrat na teden prejemale irinotekan v največjem odmerku 150 mg/m^2 (kar je manj kot polovica priporočenega odmerka za človeka), 91 tednov po koncu zdravljenja niso ugotovili tumorjev, ki bi bili povezani z uporabo zdravila.

Pri miših, podganah in psih so bile opravljene študije toksičnosti pri uporabi enkratnega in ponavljajočih se odmerkov irinotekana. Glavni toksični učinki so bili povezani s hematopoetskim in limfatičnim sistemom. Pri psih so poročali o pozni driski, povezani z atrofijo in fokalno nekrozo črevesne sluznice. Pri psih se je pojavila tudi alopecija. Jakost teh neželenih učinkov je bila odvisna od odmerka, neželeni učinki pa so bili reverzibilni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Vale pred prvim odprtjem:
3 leta

Po odprtju:

Vsebine vial je treba uporabiti takoj po prvem odprtju.

Po redčenju:

Dokazano je bilo, da je raztopina, pripravljena za uporabo, kemijsko in fizikalno stabilna 12 ur, če se jo shranjuje pri temperaturi od 15 °C do 25 °C, in 24 ur, če se jo shranjuje pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino, pripravljeno za infundiranje, uporabiti takoj. Če se raztopine ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Raztopine, pripravljene za uporabo, se običajno ne sme shranjevati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje zdravila opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rjava steklena viala (steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume, ki je obložena z inertnim fluoriniranim polimerom.

Velikosti pakiranj:

1 x 2 ml viala

1 x 5 ml viala

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ravnanje z zdravilom

Kot z drugimi antineoplastičnimi zdravili je treba tudi z zdravilom Irinotekan PharmaSwiss ravnati previdno. Redčenje zdravila mora opraviti ustrezno usposobljeno osebje v aseptičnih pogojih v posebej za to namenjenemu prostoru. Pri redčenju je treba poskrbeti za ustrezne varnostne ukrepe, da zdravilo ne pride v stik s kožo in sluznicami.

Navodila za redčenje

Zdravilo Irinotekan PharmaSwiss koncentrat za raztopino za infundiranje je namenjeno za intravensko infundiranje. Pred tem je treba koncentrat za raztopino za infundiranje razredčiti s priporočenimi raztopinami, bodisi z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje, bodisi s 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za infundiranje. Iz viala z umerjeno injekcijsko brizgo aseptično izvlecite želeno količino zdravila Irinotekan PharmaSwiss koncentrat za raztopino za infundiranje in jo dodajte v 250-ml infuzijsko vrečko ali steklenico. Tako pripravljeno raztopino zdravila morate pred infundiranjem dobro premešati z vrtenjem vrečke ali steklenice.

Če v viali ali po pripravi raztopine za infundiranje opazite kakršnokoli oborino, morate zdravilo zavreči v skladu z običajnimi postopki za odstranjevanje citotoksičnih zdravil.

Navodila za varno pripravo zdravila Irinotekan PharmaSwiss koncentrat za raztopino za infundiranje:

1. Pri pripravi zdravila za intravensko infundiranje morate uporabiti zaščitno komoro in uporabljati zaščitne rokavice in haljo. Če zaščitna komora ni na voljo, morate pri pripravi uporabljati tudi zaščitno masko za usta in zaščitna očala.
2. Odprte vsebnike, kot so viala in infuzijske steklenice ter uporabljene kanile, injekcijske brizge, katetre, cevke in ostanke citostatikov, morate obravnavati kot nevarne odpadke in jih odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za odstranjevanje in ravnanje z NEVARNIMI ODPADKI.

3. V primeru razlitja upoštevajte naslednja navodila:
 - Nositi morate zaščitna oblačila.
 - Razbito steklo morate pobrati in ga zavreči v vsebnik za NEVARNE ODPADKE.
 - Kontaminirano površino morate temeljito izprati z obilnimi količinami mrzle vode.
 - Izprano površino morate nato temeljito obrisati in material, s katerim ste jo obrisali, zavreči kot NEVAREN ODPADEK.
4. Če pride zdravilo Irinotekan PharmaSwiss v stik s kožo, morate prizadeti predel temeljito izprati z velikimi količinami tekoče vode in nato temeljito umiti z milom in vodo. V primeru stika s sluznicami morate prizadeti predel temeljito sprati z vodo. Če pride do kakršnihkoli težav, morate poiskati zdravniško pomoč.
5. Če pride zdravilo Irinotekan PharmaSwiss v stik z očmi, morate oči temeljito izprati z velikimi količinami vode in nemudoma poiskati pomoč oftalmologa.

Odstranjevanje

Vse pripomočke, ki ste jih uporabili pri pripravi ali dajanju zdravila ali pa so kakorkoli drugače prišli v stik z irinotekanom, morate zavreči v skladu z lokalnimi smernicami za odstranjevanje in ravnanje s citotoksičnimi učinkovinami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

PharmaSwiss Česká Republika s.r.o.
Praga 7, Holešovice, Jankovcova 1569/2c, PSČ 170 00,
Češka

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

Škatla z 2 ml vialo: 5363-I-1731/10

Škatla s 5 ml vialo: 5363-I-1732/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 06.09.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.09.2009