

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CANRI  
20 mg/ml  
koncentrát pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 20 mg, což odpovídá irinotekanum 17,33 mg.

Jedna injekční lahvička s 2 ml obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 40 mg.  
Jedna injekční lahvička s 5 ml obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 100 mg.  
Jedna injekční lahvička s 25 ml obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:  
sorbitol (E420) 45 mg/ml.

Jedna injekční lahvička se 40 mg/2 ml obsahuje 0,069 mg/ml sodíku (0,14 mg).  
Jedna injekční lahvička se 100 mg/5 ml obsahuje 0,071 mg/ml sodíku (0,35 mg).  
Jedna injekční lahvička s 500 mg/25 ml obsahuje 0,071 mg/ml sodíku (1,77 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

pH: 3,0 – 3,8

Osmolalita: 276 mosmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

CANRI je určen k léčbě pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem.

- V kombinaci s 5-fluoruracilem (5-FU) a kyselinou folinovou (FA) u pacientů, kteří dosud nepodstoupili chemoterapii pokročilé rakoviny.
- Jako jediná látka u pacientů, u nichž zavedený léčebný režim obsahující 5-FU nebyl úspěšný.

Irinotekan v kombinaci s cetuximabem je indikován k léčbě pacientů s expresí receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), metastazujícím kolorektálním karcinomem (KRAS divokého typu), kteří nebyli ještě léčeni na metastazující onemocnění, nebo u kterých selhala cytotoxická léčba, která zahrnovala irinotekan (viz bod 5.1).

Irinotekan v kombinaci s 5-FU, FA a bevacizumabem je indikován jako prvotní léčba pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem.

Irinotekan v kombinaci s kapecitabinem s nebo bez bevacizumabu je indikován jako prvotní léčba pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

Pouze pro dospělé. Zředěný infuzní roztok irinotekanu se podává do periferní nebo centrální žíly.

### Doporučené dávkování

Dávky irinotekanu popsané v tomto souhrnu údajů o přípravku se vztahují k mg trihydrátu irinotekan hydrochloridu.

#### V monoterapii (u pacientů již léčených)

Doporučená dávka irinotekanu je 350 mg/m<sup>2</sup> podaná ve formě intravenózní infuze trvající 30 až 90 minut každé tři týdny (viz bod 4.4 a 6.6).

#### V kombinované terapii (u pacientů dosud neléčených)

Bezpečnost a účinnost irinotekanu v kombinaci s 5-fluoruracilem (5-FU) a kyselinou folinovou (FA) byla hodnocena podle následujícího režimu (viz bod 5.1):

- Irinotekan hydrochlorid plus 5-FU/FA, každé 2 týdny.

Doporučená dávka irinotekanu je 180 mg/m<sup>2</sup> podaná každé 2 týdny ve formě intravenózní infuze trvající 30 až 90 minut, následovaná FA a 5-FU.

Pro informace o dávkování a způsobu souběžného podávání cetuximabu se podívejte do informací o přípravku tohoto léčivého přípravku. Obvykle se podává stejná dávka irinotekanu jako v posledních cyklech předchozího režimu s irinotekanem. Irinotekan nesmí být podán dříve než hodinu po ukončení infuze cetuximabu.

Pro informace o dávkování a způsobu podání bevacizumabu se podívejte do souhrnu údajů o přípravku bevacizumabu.

Pro informace o dávkování kombinace kapecitabinu se podívejte do bodu 5.1 a do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku kapecitabinu.

### Úprava dávky

Irinotekan se má podávat až po úpravě všech nežádoucích účinků stupně 0 nebo 1 podle stupnice NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) a až průjem spojený s léčbou zcela ustane.

Na začátku podávání další infuze se dávka irinotekanu, a případně podávaného 5-FU má snížit podle nejvyššího stupně nežádoucích účinků pozorovaného při předchozím podávání.

Léčba se má o 1–2 týdny odložit, aby došlo k zotavení z nežádoucích účinků spojených s léčbou.

Dávka irinotekanu a/nebo 5-FU se má v příslušných případech v přítomnosti následujících nežádoucích účinků snížit o 15 až 20 %:

- hematologická toxicita (neutropenie stupně 4), febrilní neutropenie [neutropenie stupně 3-4 a horečka stupně 2-4], trombocytopenie a leukopenie [stupně 4],
- nehematologická toxicita [stupně 3-4].

Při podávání cetuximabu v kombinaci s irinotekanem je nutné se řídit doporučeními pro úpravu dávky cetuximabu uvedenými v informacích o přípravku tohoto přípravku.

Pokud se používá v kombinaci s kapecitabinem u pacientů ve věku 65 let a více, doporučuje se snížit počáteční dávku kapecitabinu na 800 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně podle souhrnu údajů o přípravku kapecitabinu. Viz také doporučení pro úpravu dávek pro tento kombinovaný režim uvedená v souhrnu údajů o přípravku kapecitabinu.

#### Délka léčby

Léčba irinotekanem má pokračovat až do doby, kdy nastane objektivní progresse onemocnění nebo vznikne nepřijatelná toxicita.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Pacienti s poruchou funkce jater:*

##### Monoterapie:

Hladina bilirubinu (až do 3-násobku horního limitu normálního rozsahu – ULN) u pacientů se stavem  $\leq 2$  podle hodnocení WHO má rozhodnout o úvodní dávce irinotekanu. U pacientů s hyperbilirubinemií a protrombinovým časem vyšším než 50 % je clearance irinotekanu snížena (viz bod 5.2), existuje tudíž větší riziko hematologické toxicity. Proto je třeba u této skupiny pacientů dodržet týdenní sledování kompletního krevního obrazu.

- U pacientů s hladinou bilirubinu  $> 1,5$  násobku ULN je doporučená dávka irinotekanu 350 mg/ m<sup>2</sup>.
- U pacientů s hladinou bilirubinu v rozmezí 1,5 až 3-násobku ULN je doporučená dávka irinotekanu 200 mg/ m<sup>2</sup>.
- Pacienti s hladinou bilirubinu vyšší než trojnásobek ULN se irinotekanem nesmí léčit (viz 4.3 a 4.4).

Pro pacienty s poruchou funkce jater, léčených kombinovanou terapií s irinotekanem, nejsou k dispozici žádné údaje.

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin:*

Léčba irinotekanem se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce ledvin, protože nebyly provedeny klinické studie u této skupiny pacientů (viz bod 4.4 a 5.2).

##### *Starší pacienti:*

U starších pacientů nebyly provedeny speciální farmakokinetické studie. Vzhledem k tomu, že jejich biologické funkce jsou často zhoršeny, je nutná u této skupiny pacientů zvýšená opatrnost při dávkování (viz bod 4.4).

### **4.3 Kontraindikace**

Chronické zánětlivé onemocnění střev a/nebo střevní obstrukce (viz bod 4.4).

Anamnéza těžké hypersenzitivity na trihydrát irinotekan hydrochlorid nebo na kteroukoli z pomocných látek přípravku uvedených v bodě 6.1.

Kojení (viz bod 4.4 a 4.6).

Hladina bilirubinu > 3-násobek ULN (viz bod 4.4).

Těžké poškození kostní dřeně.

Celkový stav podle WHO klasifikace > 2.

Současné podávání třezalky tečkované (viz bod 4.5).

Pro informace o dalších kontraindikacích cetuximabu, bevacizumabu nebo kapecitabinu se podívejte do informací o přípravku těchto přípravků.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Irinotekan se má používat pouze na odděleních specializovaných na podávání cytostatik a je nutno ho podávat pouze pod dohledem lékaře s kvalifikací pro chemoterapii.

Vzhledem k charakteru a četnosti nežádoucích účinků se irinotekan musí v následujících případech předepisovat pouze po zvážení očekávaného přínosu léčby ve vztahu k možným rizikům:

- u pacientů s rizikovým faktorem, především u těch s hodnocením celkového stavu dle WHO = 2,
- v několika málo případech, kdy se předpokládá, že pacienti pravděpodobně nebudou brát na vědomí doporučení pro kontrolu nežádoucích účinků léčby (okamžitá potřeba delší léčby průjmu za současného příjmu velkého množství tekutin ihned, jakmile se vyskytne pozdní průjem). U těchto pacientů se doporučuje důkladné sledování v nemocnici.

Používá-li se irinotekan v monoterapii, předepisuje se obvykle podle třítydenního dávkovacího režimu. U pacientů, jež je třeba podrobněji sledovat (viz bod 5) nebo u pacientů, u nichž existuje větší riziko vážné neutropenie, je možné uvažovat o týdenním dávkovacím režimu.

#### Pozdní průjem

Pacienti si mají být vědomi rizika pozdního průjmu, tj. průjmu, který se vyskytne za více než 24 hodin po podání irinotekanu a dále kdykoliv před dalším cyklem. V monoterapii byl medián doby výskytu první průjmové stolice pátý den po infuzi irinotekanu. Pacienti musí urychleně svého lékaře informovat o vzniku průjmu a ihned nasadit vhodnou léčbu.

Zvýšené riziko průjmu existuje u pacientů, s i předchozím ozařováním břišní/pánevní oblasti, dále u pacientů s výchozí leukocytozou, u pacientů kteří mají hodnocení celkového stavu  $\geq 2$ , a u žen. Jestliže se průjem vhodným způsobem neléčí, může ohrozit život, zejména je li provázen současně neutropenií.

Jakmile se objeví první průjmovitá stolice, pacient musí začít pít velké množství tekutin s obsahem elektrolytů, a musí se ihned nasadit odpovídající protiprůjmová léčba. Je nutné přijmout příslušná opatření, aby lékař, který podává irinotekan, také předepisoval léky proti průjmu. Po propuštění z nemocnice si musí pacient předepsané léky vyzvednout, aby mohl průjem léčit ihned, jakmile se vyskytne. Kromě toho musí pacient o vzniku průjmu informovat svého lékaře nebo zdravotnické zařízení, ve kterém mu byl irinotekan podán.

V současné době doporučená léčba průjmu sestává z vysokých dávek loperamidu (4 mg na počátku, poté 2 mg každé 2 hodiny). V této léčbě je třeba pokračovat 12 hodin po poslední průjmovité stolici a nesmí se měnit. V léčbě se má pokračovat nejméně 12 hodin, ale v žádném případě se loperamid nesmí v těchto dávkách užívat déle než 48 hodin, vzhledem k riziku paralytického ileu.

Je-li průjem doprovázen těžkou neutropenií (počet neutrofilů  $< 500/\text{mm}^3$ ), má se kromě léčby průjmu také profylakticky podat širokospektré antibiotikum.

V následujících případech se kromě antibiotické léčby doporučuje ke kontrole průjmu i hospitalizace:

- průjem spojený s horečkou,
- těžký průjem (vyžadující parenterální rehydrataci),
- průjem trvající déle než 48 hodin od zahájení léčby vysokými dávkami loperamidu.

Loperamid se nemá podávat profylakticky a to ani u pacientů, kteří měli pozdní průjem během předchozího podání léčivého přípravku.

Jestliže měl pacient těžký průjem, doporučuje se v následujících cyklech snížit dávky (viz bod 4.2).

### Hematologie

Během léčby irinotekanem se doporučuje pravidelné týdenní sledování kompletního krevního obrazu. Pacienti musí být poučeni o riziku neutropenie a významu horečky. Febrilní neutropenie (teplota nad  $38^\circ\text{C}$  a počet neutrofilů  $\leq 1\ 000/\text{mm}^3$ ) se musí urgentně léčit za hospitalizace intavenózním podáváním širokospektrých antibiotik.

U pacientů s anamnézou těžké hematologické toxicity, se doporučuje další dávky snížit (viz bod 4.2).

Pacienti s těžkým průjmem jsou vystaveni zvýšenému riziku infekce a hematologické toxicity. U těchto pacientů se má provést kompletní vyšetření krevního obrazu.

### Porucha funkce jater

Před zahájením léčby a dále před každým cyklem léčby se musí provést vyšetření jaterních testů.

Pravidelné týdenní kompletní vyšetření krevního obrazu je nutno provádět u pacientů, jejichž hodnoty bilirubinu jsou 1,5krát až 3krát vyšší proti ULN, protože mají sníženou clearance

irinotekanu (viz bod 5.2), a tudíž zvýšené riziko hematotoxicity. Pacienti s hodnotou bilirubinu vyšší než 3-násobek ULN viz bod 4.3.

#### Nauzea a zvracení

Před každým podáním irinotekanu se doporučuje profylaktické podávání antiemetik. Nauzea a zvracení jsou často hlášeny. Pacienti se zvracením spojeným s pozdním průjmem je nutno co nejdříve hospitalizovat.

#### Akutní cholinergní syndrom

Při vzniku akutního cholinergního syndromu (definován jako časný průjem a určité další známky a symptomy jako pocení, břišní křeče, mióza a salivace) je nutno podávat subkutánně atropin sulfát (0,25 mg s.c.), pokud není z klinického hlediska kontraindikován (viz bod 4.8).

Zvýšené opatrnosti je třeba při léčbě pacientů s astmatem. Vyskytne-li se u pacienta akutní cholinergní syndrom, doporučuje se nasadit profylakticky atropin sulfát a následně podat irinotekan.

#### Onemocnění dýchacího systému

Během léčby irinotekanem byly méně často pozorovány stavy s plicní infiltrací naznačující výskyt intersticiálního plicního onemocnění. To může být fatální. Mezi možné rizikové faktory spojené se vznikem intersticiálního plicního onemocnění patří použití toxických pulmonárních léčivých přípravků, radioterapie a použití růstových faktorů. Pacienti s rizikovými faktory mají být pozorně sledováni před začátkem léčby irinotekanem a během ní.

#### Extravazace

Přestože není známo, že irinotekan způsobuje tvorbu puchýřků, je nutné postupovat s opatrností, aby se zabránilo extravazaci a místo vpichu infuze je také třeba sledovat možný výskyt známek zánětu. Pokud dojde k extravazaci, doporučuje se místo opláchnout a chladit ledem.

#### Srdeční poruchy

Ischemie myokardu byly pozorovány po léčbě irinotekanem především u pacientů se základním srdečním onemocněním, dalšími známými rizikovými faktory srdečního onemocnění nebo u pacientů, kteří dříve podstoupili cytotoxickou chemoterapii (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Proto je nutné pacienty se známými rizikovými faktory důkladně sledovat a je třeba učinit opatření ke snížení veškerých ovlivnitelných rizikových faktorů (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

#### Imunosupresivní účinky / zvýšená citlivost na infekce

Podávání živých nebo oslabených vakcín pacientům s oslabenou imunitou v důsledku užívání chemoterapeutik, včetně irinotekanu, může mít za následek vážné nebo i fatální infekce. Pacienti, kterým je podáván irinotekan tedy nesmí být živými vakcínami očkováni. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny podávat lze; nicméně odpověď na tyto vakcíny může být snížena.

#### Starší pacienti

Vzhledem ke zvýšené četnosti snížení biologických funkcí u starších pacientů, například jaterní funkce, je nutné při úpravě dávky irinotekanu u této populace postupovat s větší opatrností (viz bod 4.2).

#### Chronické zánětlivé onemocnění střev a/nebo střevní obstrukce

Pacienti se irinotekanom smějí léčit až po vyřešení ileózního stavu. (viz bod 4.3).

#### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Klinické studie u této skupiny pacientů nebyly provedeny (viz bod 4.2 a bod 5.2).

#### Ostatní

Vzhledem k tomu, že léčivo obsahuje sorbitol, není vhodné pro pacienty s dědičnou nesnášenlivostí fruktózy. Ve vzácných případech se u pacientů, u kterých se projevila dehydratace v souvislosti s průjmem a/nebo zvracením, případně sepsí, vyskytla porucha funkce ledvin, hypotenze nebo cirkulační kolaps.

Během léčby a nejméně tři měsíce po jejím skončení je nutné používat účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

Je třeba se vyhnout současnému podávání irinotekanu se silným inhibítorem (např. ketokonazol) nebo induktorem (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka tečkovaná) cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), protože to může ovlivnit metabolismus irinotekanu (viz bod 4.5)

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Interakci irinotekanu s neuromuskulárními blokátory nelze vyloučit. Irinotekan je anticholinesteráza a léčiva s anticholinesterázovým účinkem mohou prodloužit neuromuskulární blokádu suxamethonia a antagonistovat neuromuskulární blokádu nedepolarizujících látek.

Několik studií ukázalo, že souběžné podávání induktorů cytochromu P450 3A (CYP3A) jako antikonvulzivní léčby (např. karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin) vede ke snížené expozici irinotekanu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a sníženému farmakodynamickému efektu. Účinky těchto antikonvulzivních léků se projevily snížením AUC SN-38 a SN-38G o 50 % nebo více. Navíc vede indukce CYP3A enzymů ke zvýšení glukuronidace a sekrece žluči, a tyto účinky mohou hrát důležitou roli při snižování expozice irinotekanu a jeho metabolitům.

Studie ukázala, že souběžné podávání ketokonazolu vyústilo ve snížení AUC APC (hlavního oxidativního metabolitu) o 87% a zvýšení AUC SN-38 o 109% v porovnání při samostatném podávání irinotekanu. Je nutná opatrnost u pacientů užívajících souběžně léčiva inhibující (ketokonazol) nebo indukující (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin) metabolismus léků prostřednictvím CYP-3A4.

Souběžné podávání irinotekanu s inhibitory/induktory působícími v tomto metabolickém procesu může ovlivnit metabolismus irinotekanu a je třeba se mu vyhnout (viz bod 4.4).

V malé farmakokinetické studii (n=5), ve které byl irinotekan v dávce 350 mg/m<sup>2</sup> podáván současně s 900 mg třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), byl pozorován 42% pokles koncentrace aktivního metabolitu irinotekanu SN-38 v plasmě.

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) snižuje hladinu SN-38 v plazmě. Z tohoto důvodu se třezalka tečkovaná nemá používat současně s irinotekanem (viz bod 4.3).

Podávání v kombinovaném režimu s 5-FU/FA nemění farmakokinetiku irinotekanu.

Neexistují důkazy, zda je bezpečnostní profil irinotekanu ovlivněn cetuximabem či naopak. Výsledky ze studie cílené na lékové interakce neprokázaly významný vliv bevacizumabu na farmakokinetiku irinotekanu a jeho aktivního metabolitu SN-38. To však nevylučuje zvýšení toxicity v důsledku jejich farmakologických vlastností.

Atazanavir-sulfát

Souběžné podávání atazanavir-sulfátu, inhibitoru CYP3A4 a UGT1A1, má potenciál zvyšovat systémovou expozici SN-38, aktivního metabolitu irinotekanu. Lékaři to musí při souběžném podávání těchto léků brát v úvahu.

Interakce běžné pro všechny cytotoxické léky:

Časté je užívání antikoagulancií vzhledem ke zvýšenému riziku trombotických příhod u nádorových onemocnění. Jsou-li indikována antikoagulancia ve formě antagonistů vitamínu K, je nutné zvýšení četnosti sledování mezinárodního normalizovaného poměru (International Normalised Ratio, INR), a to kvůli jejich úzkému terapeutickému indexu, vysoké variabilitě krevní trombogenicity u jednoho pacienta a možnosti interakce mezi perorálními antikoagulanciemi a protirakovinnou chemoterapií.

Souběžné používání je kontraindikováno

- vakcína žluté zimnice: riziko fatální generalizované reakce na vakcíny.

Souběžné používání se nedoporučuje

- živé oslabené vakcíny (s výjimkou žluté zimnice): riziko systémového, případně i fatálního, onemocnění (např. infekce). Toto riziko je vyšší u pacientů s již oslabenou imunitou v důsledku jejich základního onemocnění.

Kde je to možné, použijí se inaktivované vakcíny (poliomyelitida).

- fenytoin: riziko zhoršení křečí v důsledku snížení absorpce fenytoinu trávicím ústrojím způsobené cytotoxickým léčivým přípravkem.

Souběžné podávání, které je třeba vzít v úvahu

- cyklosporin, takrolimus: nadměrná imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádná data o použití irinotekanu u těhotných žen. Studie provedené na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Irinotekan se nemá používat během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu irinotekanem. Přínos léčby proti možnému riziku pro plod musí být hodnocen v každém jednotlivém případě.

Fertilita

Ženy ve fertilním věku i muži musí během léčby a minimálně jeden až tři měsíce po jejím skončení používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Neexistují údaje o účinku irinotekanu na fertilitu u lidí. U zvířat byly zaznamenány nežádoucí účinky irinotekanu na fertilitu u potomků (viz bod 5.3)

Kojení

Není známo, zda se irinotekan vylučuje do lidského mateřského mléka. V mléce potkanů s laktací byl zjištěn značený <sup>14</sup>C-irinotekan. Irinotekan je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti musí být upozorněni na možný výskyt závratí a poruchu zraku, které mohou vzniknout do 24 hodin po podání irinotekanu, a musí být informováni, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, pokud se tyto příznaky vyskytnou.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky popsané v tomto oddíle se vztahují k irinotekanu. Neexistují žádné údaje o tom, že by bezpečnostní profil irinotekanu byl ovlivněn cetuximabem nebo naopak. Při podávání s cetuximabem byly hlášeny další nežádoucí účinky, které jsou předpokládány při užívání cetuximabu (jako je akné 88%). Proto se také podívejte do informací o přípravku cetuximabu.

Pro informace o nežádoucích účincích při užívání tohoto léčivého přípravku v kombinaci s bevacizumabem se podívejte do souhrnu údajů o přípravku bevacizumabu.

Nežádoucí účinky zaznamenané u pacientů léčených kapecitabinem v kombinaci s irinotekanem, které nebyly zaznamenány v léčbě kapecitabinem samotným nebo se vyskytují s vyšší frekvencí než kapecitabinové monoterapie zahrnují: velmi časté, všechny stupně nežádoucích účinků: trombosa/embolie; časté, všechny stupně nežádoucích účinků: hypersenzitivita na kapecitabin, kardio-ischemické potíže/infarkt; časté, stupeň 3 a 4: febrilní neutropenie. Pro kompletní informace o nežádoucích účincích kapecitabinu se podívejte do souhrnu údajů o přípravku kapecitabinu.

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 zaznamenané u pacientů léčených kapecitabinem v kombinaci s irinotekanem a bevacizumabem, které nebyly zaznamenány v léčbě kapecitabinem samotným nebo se vyskytují s vyšší frekvencí než u kapecitabinu v monoterapii, zahrnují: časté, stupeň 3 a 4: neutropenie, trombosa/embolie, hypertenze, kardio-ischemické potíže/infarkt. Pro kompletní informace o nežádoucích účincích kapecitabinu a bevacizumabu se podívejte do souhrnu údajů o přípravku kapecitabinu nebo bevacizumabu.

Níže uvedené nežádoucí účinky, o nichž se lze domnívat, že jsou možná či pravděpodobně spojené s podáním irinotekanu, byly hlášeny u 765 pacientů dostávajících doporučenou dávku 350 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii, a u 145 pacientů léčených irinotekanem v kombinované terapii s 5-FU/FA každé dva týdny v doporučené dávce 180 mg/m<sup>2</sup>.

Nežádoucí účinky jsou shrnuty v následující tabulce s frekvencemi výskytu, jak je uvádí MedDRA. Nežádoucí účinky jsou v každé skupině četností uvedeny podle snižující se závažnosti.

Velmi časté:  $\geq 1/10$

Časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

Méně časté:  $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$

Vzácné:  $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$

Velmi vzácné  $< 1/10\,000$ ; není známo (z dostupných údajů nelze odhadnout).

Tělesný systém	Četnost	Nežádoucí reakce
Infekce a infestace	Méně časté	Porucha funkce ledvin, hypotenze nebo selhání

		oběhového systému byly pozorovány u pacientů se sepsí. Mykotické infekce <sup>a</sup> Virové infekce <sup>b</sup>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Velmi časté	Neutropenie (reversibilní a nekumulativní). Anemie. Trombocytopenie (v případě kombinované terapie). Infekce (v monoterapii).
	Časté	Febrilní neutropenie. Infekce (v kombinované terapii). Infekce doprovázená závažnou neutropenií končící ve třech případech úmrtím. Trombocytopenie (v monoterapii).
	Velmi vzácné	Jeden případ periferní trombocytopenie s protilátkami proti destičkám.
	Není známo	Leukopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Méně časté	Středně závažné alergické reakce
	Vzácné	Anafylaktické/ Anafylaktoidní reakce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Velmi vzácné	Tumor lysis syndrom
<b>Poruchy nervového systému</b>	Velmi vzácné	Přechodné poruchy řeči
<b>Srdeční poruchy</b>	Vzácné	Hypertenze během infuze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Méně časté	Intersticiální plicní onemocnění presentované jako plicní infiltrace, brzké projevy jako dyspnoe
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Závažný opožděný průjem. Závažná nauzea a zvracení (v monoterapii)
	Časté	Závažný opožděný průjem, nauzea a zvracení (kombinované terapii). Episody dehydratace (doprovázené průjmem a/nebo zvracením). Zácpa spojená s irinotekanem a/nebo loperamidem.
	Méně časté	Pseudomembránová kolitida (jeden případ dokumentován bakteriologicky: <i>Clostridium difficile</i> ) Porucha funkce ledvin, hypotenze nebo poruchy oběhového systému jako důsledek dehydratace doprovázené průjmem a/nebo zvracením Zažívací potíže, neprůchodnost střev, nebo gastrointestinální krvácení
	Vzácné	Kolitida, včetně zánětu céka, ischemická a ulcerativní kolitida Perforace střev Další mírné vlivy zahrnující anorexii, bolest břicha a mukozitida Symptomatická nebo asymptomatická pankreatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Velmi časté	Alopecie (reverzibilní)
	Méně časté	Mírné kožní reakce

<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Vzácné	Časné účinky, jako jsou stahy svalů nebo křeče a parestesie.
	Není známo	Vyrážka
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Horečka bez přítomnosti infekce a bez souběžné závažné neutropenie (v monoterapii).
	Časté	Závažný přechodný akutní cholinergní syndrom (hlavními příznaky byly časný průjem, a různé další příznaky, jako je bolest břicha, konjunktivitida, rýma, hypotenze, vazodilatace, pocení, zimnice, malátnost, závratě, zrakové poruchy, mióza, slzení a zvýšené slinění). Astenie. Horečka bez přítomnosti infekce a bez souběžné závažné neutropenie (v kombinované terapii).
	Méně časté	Reakce v místě vpichu
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté	V kombinované terapii v séru byly pozorovány přechodné hladiny (stupeň 1 a 2) ALT, AST, alkalické fosfatázy nebo bilirubinu v nepřítomnosti progresivních jaterních metastáz.
	Časté	V monoterapii byly v séru pozorovány přechodné hladiny ALT, AST, alkalické fosfatázy nebo bilirubinu v nepřítomnosti progresivních jaterních metastáz. Přechodné, mírné až středně závažné vzestupy hladin kreatininu v séru. V kombinované terapii byly pozorovány v séru přechodné hladiny bilirubinu stupně 3.
	Vzácné	Hypokalemie Hyponatremie
	Velmi vzácné	Zvýšení amylázy a/nebo lipázy

a. např. pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii*, bronchopulmonální aspergilóza, systémová kandidóza.

b. např. herpes zoster, chřipka, reaktivace hepatitidy B, kolitida způsobená cytomegalovirem.

Nejběžnějším vedlejším účinkem ( $\geq 1/10$ ), závislejícím na dávce irinotekanu je opožděný průjem (nastupuje po více než 24 hodinách po podání) a poruchy krve zahrnující neutropenii, anémii a trombocytopenii.

Běžně byl pozorován závažný přechodný akutní cholinergní syndrom. Hlavní symptomy jsou definovány jako časný průjem a různé další symptomy jako bolest břicha, zánět spojivek, rhinitida, hypotenze, vazodilatace, pocení, zimnice, malátnost, závratě, zrakové poruchy, mióza, slzení a zvýšené slinění projevující se během prvních 24 hodin po podání infuze irinotekanu. Tyto symptomy vymizí po podání atropinu (viz bod 4.4).

#### Pozdní průjem

V monoterapii: Těžký průjem byl zjištěn u 20 % pacientů, kteří dodržovali doporučení ke kontrole průjmu. Těžký průjem byl pozorován u 14 % hodnotitelných cyklů. Medián doby výskytu první průjmovité stolice byl pět dní po infuzi irinotekanu.

V kombinované terapii: Těžký průjem byl zjištěn u 13,1 % pacientů, kteří dodržovali doporučení ke zvládnutí průjmu. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl těžký průjem zjištěn ve 3,9 % cyklů.

### Poruchy krve

#### *Neutropenie*

Neutropenie byla reverzibilní a neměla kumulativní charakter; medián doby dosažení nejnižší hodnoty byl 8 dní, jak v monoterapii, tak i v kombinované léčbě.

V monoterapii byla neutropenie zjištěna u 78,7 % pacientů a byla těžká (počet neutrofilů  $< 500$  buněk/ $\text{mm}^3$ ) u 22,6 % pacientů. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl v 18 % počet neutrofilů pod 1 000 buněk/ $\text{mm}^3$ , včetně 7,6 % s počtem neutrofilů  $< 500$  buněk/ $\text{mm}^3$ . Úplné normalizace se dosáhlo do 22 dnů. Horečka s vážnou neutropenií byla hlášena u 6,2 % pacientů v 1,7 % léčebných cyklů. Infekční onemocnění se vyskytla přibližně u 10,3 % pacientů (2,5 % léčebných cyklů). Byla spojena s těžkou neutropenií přibližně u 5,3 % pacientů (1,1 % léčebných cyklů) a způsobila úmrtí ve 2 případech.

V kombinované terapii byla neutropenie zjištěna u 82,5 % pacientů a byla vážná (počet neutrofilů  $< 500$  buněk/ $\text{mm}^3$ ) u 9,8 % pacientů. Ze zhodnotitelných léčebných cyklů byl v 67,3 % počet neutrofilů  $< 1000$  buněk/ $\text{mm}^3$ , včetně 2,7 % s počtem neutrofilů  $< 500$  buněk/ $\text{mm}^3$ . Úplné normalizace se obvykle dosáhlo do 7-8 dnů.

Horečka s neutropenií byla hlášena u 3,4 % pacientů a v 0,9 % léčebných cyklů. Infekční onemocnění se vyskytla přibližně u 2 % pacientů (0,5 % léčebných cyklů) a byla spojena s těžkou neutropenií přibližně u 2,1 % pacientů (0,5 % léčebných cyklů) a způsobila úmrtí v 1 případě.

#### Anémie

##### Monoterapie:

Anémie byla hlášena u 58,7 % pacientů (8 % s hemoglobinem  $< 8$  g/dl a 0,9% s hemoglobinem  $< 6,5$  g/dl).

##### Kombinovaná terapie:

Anémie byla hlášena u 97,2 pacientů (2,1% s hemoglobinem  $< 8$  g/dl).

#### Trombocytopenie

##### Monoterapie:

Trombocytopenie ( $< 100,000$  buněk/ $\text{mm}^3$ ) byla zjištěna u 7,4% pacientů a 1,8% léčebných cyklů s 0,9% pacientů počtem krevních destiček  $\leq 50,000$  buněk/ $\text{mm}^3$  a 0.2% léčebných cyklů. Téměř u všech pacientů nastalo zlepšení do dne 22.

##### Kombinovaná terapie:

Trombocytopenie ( $\leq 100\ 000$  buněk/ $\text{mm}^3$ ) byla zjištěna u 32,6% pacientů a 21,8% léčebných cyklů. Nejistil se žádný případ těžké trombocytopenie ( $< 50\ 000$  buněk/ $\text{mm}^3$ ).

V jednom případě byla hlášena periferní trombocytopenie spojená se vznikem protilátek proti destičkám – v období po uvedení přípravku na trh.

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Vyskytly se případy předávkování při dávkách přibližně dvakrát vyšších, než je doporučená léčebná dávka, jenž mohou být fatální. Nejvýznamnějšími hlášenými nežádoucími účinky byly těžká neutropenie a průjem. Z tohoto důvodu se předávkování pacienti mají převézt na specializované oddělení. Proti irinotekanu není známé žádné antidotum. Je nutné zahájit podpurnou léčbu k prevenci dehydratace způsobené průjmem a léčit případné infekční komplikace.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, irinotekan

ATC kód: L01XX19

#### Experimentální údaje

Irinotekan je semisyntetický derivát kamptothecinu. Je to antineoplastická látka působící jako specifický inhibitor DNA topoizomerázy typu I. Ve většině tkání se metabolizuje karboxylesterázami, čímž se získá SN-38, který, jak se ukázalo, je účinnější než irinotekan v purifikované topoizomeráze typu I a cytotoxičtější než irinotekan vůči několika liniím lidských a myších nádorových buněk. Inhibice DNA topoizomerázy typu I irinotekanem či SN-38 vyvolává léze na jednotlivých řetězcích DNA, a tyto léze blokují replikační vidlice DNA a jsou zodpovědné za cytotoxicitu. Zjistilo se, že tento cytotoxický účinek je časově závislý a specifický pro fázi S .

*In vitro* není irinotekan ani SN-38 signifikantně rozpoznán P-glykoproteinem (MDR) a irinotekan působí cytotoxicky na buněčné linie rezistentní na doxorubicin a vinblastin.

Irinotekan má navíc také *in vivo* široké spektrum protinádorové účinnosti v modelech myších nádorů (P03 duktální adenokarcinom pankreatu, MA16/C adenokarcinom mléčné žlázy, C38 a C51 adenokarcinom tlustého střeva) a účinnosti proti lidským xenoinplantátům (Co-4 adenokarcinom tlustého střeva, MX-1 adenokarcinom mléčné žlázy, ST-15 a SC-16 adenokarcinom žaludku). Irinotekan účinkuje proti nádorům s expresí P-glykoproteinu (MDR) (leukémie P388 rezistentní na vinkristin a doxorubicin).

Kromě protinádorového účinku je nejdůležitějším farmakologickým účinkem irinotekanu inhibice acetylcholinesterázy.

#### Klinické údaje

*V monoterapii v druhé linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu*

Více než 980 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem, u nichž předchozí léčba s 5-FU nebyla úspěšná, bylo zařazeno do fází II/III klinických studií s režimem dávkování každé 3 týdny. Účinnost irinotekanu byla zhodnocena u 765 pacientů s progresí nemoci během léčby s 5-FU v okamžiku vstupu do studie.

	Fáze III					
	Irinotekan ve srovnání s nejlepší podpůrnou péčí (BSC)			Irinotekan ve srovnání s 5-FU		
	Irinotekan	BSC	p	Irinotekan	5-FU	p
	n = 183	n = 90	hodnoty	n = 127	n = 129	hodnoty
Přežití bez progresse po 6 měsících (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03
Přežití po 12 měsících (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Medián doby přežití (měsíce)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Neuplatňuje se

\*: Statisticky významný rozdíl

Do klinických studií fáze II bylo zařazeno 455 pacientů, kteří byli léčeni v třítydenním dávkovacím režimu. 30% pacientů přežilo bez příznaků nemoci 6 měsíců a medián doby přežití byl 9 měsíců. Medián doby do progresse nemoci byl 18 týdnů.

Kromě toho v nekomparativních studiích fáze II, jichž se zúčastnilo 304 pacientů, byly 4 za sebou jdoucí týdny podávány týdenní dávky 125 mg/m<sup>2</sup> ve formě intravenozní infuze po dobu 90 minut; po dávkách následovala 2týdenní přestávka. V těchto studiích byl medián doby do začátku progresse 17 týdnů a medián doby přežití 10 měsíců. Podobný bezpečnostní profil byl zjištěn při týdenním dávkovacím schématu u 193 pacientů, kteří dostávali počáteční dávku 125 mg/m<sup>2</sup> ve srovnání s 3týdenním dávkovacím schématem. Medián doby do výskytu průjmovitě stolice byl 11 dní.

#### V kombinované terapii v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu

V kombinované terapii s kyselinou folinovou a 5-fluoruracilem

Klinické studie fáze III se zúčastnilo 385 dříve neléčených pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených buď dávkami podávanými každé 2 týdny (viz bod 4.2), nebo každý týden. Při 2týdenním režimu po dávce 180 mg/m<sup>2</sup> irinotekanu podané první den (den 1) následovala infuze FA (200 mg/m<sup>2</sup> ve formě 2hodinové intravenozní infuze) a 5-FU (400 mg/m<sup>2</sup> ve formě intravenozního bolusu, po němž následovalo 600 mg/m<sup>2</sup> ve formě 22hodinové intravenozní infuze). Následující den (den 2) byla ve stejných dávkách a stejným způsobem opět podána FA a 5-FU. Při týdenním režimu po podání irinotekanu v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> následovala infuze FA (500 mg/m<sup>2</sup> ve formě 2 hodinové intravenozní infuze), a dále 5-FU (2300 mg/m<sup>2</sup> ve formě 24 hodinové intravenozní infuze); tento rozvrh se dodržoval 6 týdnů.

Ve studii s kombinovanou léčbou a 2 režimy popsány výše byla účinnost irinotekanu hodnocená u 198 pacientů:

	Kombinovaný režim (n=198)		Týdenní režim (n=50)		2-týdenní režim (n=148)	
	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA
Procento odpovědi (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	2,6 *	37,5 *	21,6 *
p hodnota	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Medián doby do progresu (měsíce)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p hodnota	p<0,001		NS		p=0,001	
Medián doby trvání odpovědi (měsíce)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p hodnota	NS		p=0,043		NS	
Medián doby trvání odpovědi a stabilizace (měsíce)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p hodnota	p<0,001		NS		p=0,003	
Medián doby do selhání léčby (měsíce)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p hodnota	p=0,0014		NS		p<0,001	
Medián doby přežití (měsíce)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p hodnota	p=0,028		NS		p=0,041	

Irin: irinotekan

5-FU: 5-fluoruracil,

FA: kyselina folinová,

NS: nesignifikantní,

\*: v souladu s analýzou populace podle protokolu

Při týdenním režimu se těžký průjem vyskytl u 44,4 % pacientů léčených irinotekanem v kombinaci s 5-FU/FA, a u 25,6 % pacientů léčených samotným 5-FU/FA. Těžká neutropenie (počet neutrofilů < 500 buněk/mm<sup>3</sup>) se vyskytla u 5,8 % pacientů léčených irinotekanem v kombinaci s 5-FU/FA a u 2,4 % pacientů léčených samotným 5-FU/FA.

Kromě toho byl medián doby trvalého zhoršení stavu výkonnosti významně delší ve skupině užívající irinotekan v kombinaci s 5-FU/FA, než ve skupině užívající samotný 5-FU/FA (p=0,046).

Kvalita života se v této studii fáze III hodnotila pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30. Doba do definitivního zhoršení nastala ve skupinách na irinotekanu konstantně později. Celkový zdravotní stav/kvalita života byly mírně avšak nikoliv signifikantně lepší ve skupině s kombinovanou léčbou irinotekanem, což znamená, že je možné dosáhnout účinnosti kombinované léčby s irinotekanem bez ovlivnění kvality života.

V kombinaci s cetuximabem

EMR 62 202-013: Randomizovaná studie prováděná na pacientech s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u kterých ještě nebylo léčeno metastazující onemocnění, porovnávala kombinaci cetuximabu a irinotekanu a infuze 5-fluoruracilu/kyseliny folinové (5-FU/FA) (599 pacientů) se stejnou chemoterapií bez cetuximabu (599 pacientů). Podíl pacientů s tumorem KRAS divokého typu v rámci populace pacientů s hodnotitelným KRAS statusem činil 64 %.

Údaje o účinnosti získané v této studii jsou uvedeny v tabulce níže:

	Celková populace	Populace s tumorem KRAS divokého typu

Proměnná/statistika	Cetuximab a FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab a FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% CI)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
p-hodnota	0,0038		0,0025	
PFS				
Poměr rizika (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
p-hodnota	0,0479		0,0167	

CI = interval spolehlivosti; FOLFIRI = irinotekan plus infuze 5-FU/FA, ORR = objective response rate, celkový počet objektivních odpovědí (pacienti s kompletní nebo částečnou odpovědí), PFS = progression-free survival, přežívání bez progresse

Kombinace s cetuximabem po selhání irinotekanu – včetně cytotoxické terapie

Účinnost kombinace irinotekanu s cetuxambem byla hodnocena ve dvou klinických studiích. Celkem 356 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, u kterých nedávno selhala cytotoxická léčba zahrnující irinotekan a jejichž minimální hodnota výkonnostního stavu podle Karnofského byla 60 %, z nichž většina měla tuto hodnotu  $\geq 80$  %, dostávalo kombinovanou léčbu.

EMR 62 202-007: Tato randomizovaná studie porovnávala kombinaci irinotekanu a cetuximabu (218 pacientů) s cetuximabem v monoterapii (111 pacientů).

IMCL CP02-9923: Tato otevřená studie u jedné větve pacientů hodnotila kombinovanou terapii u 138 pacientů.

Výsledky těchto studií jsou shrnuty v následující tabulce:

Studie	n	ORR		DCR		PFS (měsíc)		OS (měsíc)	
		n[%]	95% CI	n[%]	95% CI	Medián	95% CI	Medián	95% CI
Cetuximab + 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
Cetuximab									
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
CI = interval spolehlivosti; DCR = disease control rate, míra kontroly choroby (pacienti s celkovou odpovědí, pacienti s částečnou odpovědí nebo stejným stavem po dobu minimálně 6 týdnů); ORR = objective response rate, celkový počet objektivních odpovědí (pacienti s celkovou nebo částečnou odpovědí); OS = celková doba přežití, overall survival time; PFS = progression-free survival, přežívání bez progresse									

Účinnost kombinace cetuximabu s irinotekaniem byla vyšší než cetuximabu v monoterapii pokud jde o ORR (počet objektivních léčebných odpovědí), DCR (míru kontroly choroby) a PFS (přežívání bez progresse). V randomizovaných studiích nebyl zaznamenán vliv na celkovou dobu přežití (riziko 0,91,  $p=0,48$ ).

### V kombinované terapii s bevacizumabem

Ve fázi III randomizované, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované klinické studie byla zkoumána kombinace bevacizumabu a irinotekanu/5-FU/FA jako první léčby metastazujícího kolonorektálního karcinomu (studie AVF2107g). Přidání bevacizumabu ke kombinaci irinotekanu/5-FU/FA vedlo ke statisticky významnému nárůstu v celkovém přežití. Klinický přínos, měřeno celkovým přežitím, byl zaznamenán u všech podskupin pacientů, včetně těch, které byly definovány podle věku, pohlaví, výkonnosti, lokace primárního tumoru, počtu zasažených orgánů a doby trvání nemoci. Další informace najdete také v souhrnu údajů o přípravku bevacizumabu.

Výsledky studie AVF2107g jsou shrnuty v následující tabulce:

	Větev 1 Irinotekan/5-FU/FA/placebo	Větev 2 Irinotekan/5-FU/FA/bevacizumab <sup>a</sup>
Počet pacientů	411	402
Celkové přežití		
<i>Medián doby [měsíce]</i>	15,6	20,3
<i>95% Interval bezpečnosti</i>	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<i>Poměr rizika<sup>b</sup></i>		0,660
<i>p hodnota</i>		0,00004
Přežívání bez progresu		
<i>Medián doby [měsíce]</i>	6,2	10,6
<i>Poměr rizika<sup>b</sup></i>		0,54
<i>p hodnota</i>		< 0,0001
Celkový počet objektivních odpovědí		
<i>Poměr [%]</i>	34,8	44,8
<i>95% Interval bezpečnosti</i>	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<i>p hodnota</i>		0,0036
Doba trvání odpovědi		
<i>Průměrná doba [měsíce]</i>	7,1	10,4
<i>25 – 75 Percentil [měsíce]</i>	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg každé 2 týdny; <sup>b</sup> vztahuje se ke sledované větvi.

### V kombinované terapii s kapecitabinem

Údaje z randomizované, kontrolované fáze III studie (CAIRO) podporují užívání kapecitabinu se začáteční dávkou 1 000 mg/m<sup>2</sup> po dobu dvou týdnů a každé tři týdny v kombinaci s irinotekanem jako první léčbu pro pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem. 820 pacientů bylo náhodně vybráno, aby prodělalo postupnou léčbu (n = 410) nebo kombinovanou léčbu (n = 410). Postupná léčba se sestává v první léčebné linii z léčby kapecitabinem (1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně 14 dní), ve druhé linii irinotekanem (350 mg/m<sup>2</sup> ve dni 1) a ve třetí linii kombinací kapecitabinu (1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m<sup>2</sup> ve dni 1). Kombinovaná léčba se sestává v první linii z léčby kapecitabinem (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně 14 dní) kombinované s irinotekanem (250 mg/m<sup>2</sup> ve dni 1) (XELIRI) a ve druhé linii z léčby kapecitabinem (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m<sup>2</sup> ve dni 1). Všechny léčebné cykly byly v intervalu tří týdnů.

V první linii léčby byl medián doby přežití bez progresu u populace zamýšlené k léčbě 5,8 měsíců (95% CI, 5,1–6,2 měsíců) u kapecitabinu v monoterapii a 7,8 měsíců (95% CI 7,0–8,3 měsíců) pro XELIRI ( $p=0,0002$ ).

Údaje z průběžné analýzy multicentrické, randomizované, kontrolované fáze III studie (AIO KRK 0604) podporují užívání kapecitabinu s počáteční dávkou 800 mg/m<sup>2</sup> po dobu dvou týdnů každé tři týdny v kombinaci s irinotekanem a bevacizumabem jako první léčebnou linii u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. 115 randomizovaných pacientů bylo léčeno kapecitabinem v kombinaci s irinotekanem (XELIRI) a bevacizumabem: kapecitabin (800 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou sedmidenní odpočinkovou pauzou), irinotekan (200 mg/m<sup>2</sup> podávaných jako 30minutová infuze v den 1 každé tři týdny) a bevacizumab (7,5 mg/m<sup>2</sup> podávaných jako 30-90minutová infuze v den 1 každé tři týdny); celkem 118 randomizovaných pacientů bylo léčeno kapecitabinem v kombinaci s oxaliplatinou a bevacizumabem: kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně po dobu dvou týdnů s následnou sedmidenní odpočinkovou pauzou), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> podávaných jako dvouhodinová infuze v den 1 každé tři týdny) a bevacizumab (7,5 mg/m<sup>2</sup> podávaných jako 30-90minutová infuze v den 1 každé tři týdny). Po dobu šesti měsíců bylo přežití bez progresu u populace zamýšlené k léčbě 80 % (XELIRI plus bevacizumab) oproti 74 % (XELOX plus bevacizumab). Celková odpověď (kompletní odpověď plus částečná odpověď) byla 45 % (XELOX plus bevacizumab) oproti 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

#### Farmakokinetické/farmakodynamické údaje

Intenzita hlavních toxických účinků objevujících se v souvislosti s irinotekanem (např. průjmu a neutropenie) závisí na expozici (AUC, plocha pod křivkou) původnímu léku a metabolitu SN-38. V monoterapii byla pozorována významná korelace mezi intenzitou hematologické toxicity (snížení počtu leukocytů a neutrofilů v nejnižších hodnotách) či intenzitou průjmu a hodnotami AUC irinotekanu i metabolitu SN-38.

#### Pacienti se sníženou aktivitou UGT1A1:

Uridin difosfát-glukuronosyl transferáza 1A1 (UGT1A1) se podílí na metabolické inaktivaci aktivního metabolitu irinotekanu SN-38 na inaktivní SN-38 glukuronid (SN-38G). Gen UGT1A1 je vysoce polymorfní, což má za následek individuální variabilitu v kapacitě metabolismu. Jedna specifická změna genu UGT1A1 zahrnuje polymorfismus v promotorové oblasti známý jako varianta UGT1A1\*28. Tato varianta spolu s dalšími kongenitálními poruchami exprese UGT1A1 (jako je Crigler-Najjarův a Gilbertův syndrom) je spojována se sníženou aktivitou tohoto enzymu. Údaje z metaanalýzy naznačují, že u pacientů s Crigler-Najjar syndromem (typu 1 a 2) nebo těch, kteří jsou homozygotní v UGT1A1\*28 alele (Gilbertův syndrom), je zvýšené riziko hematologické toxicity (stupně 3 a 4) po podání irinotekanu ve středně vysokých nebo vysokých dávkách (>150 mg/m<sup>2</sup>). Vztah mezi genotypem UGT1A1 a výskytem průjmu způsobeného irinotekanem nebyl stanoven.

Pacientům, u nichž je známo, že jsou homozygotní v UGT1A1\*28, má být podána normálně stanovená zahajovací dávka irinotekanu. Nicméně tyto pacienti mají být sledováni na hematologickou toxicitu. Snížená zahajovací dávka irinotekanu se musí zvážit u pacientů, u kterých se hematologická toxicita objevila při předchozí léčbě. Přesné snížení zahajovací dávky u populace těchto pacientů nebylo stanoveno a všechny následné úpravy dávky musí být založeny na toleranci pacienta k léčbě (viz body 4.2 a 4.4).

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje k posouzení prospěšnosti stanovení genotypu UGT1A1.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ve fázi I studie prováděné na 60 pacientech s režimem dávkování formou intravenózní infuze dávky 100 až 750 mg/m<sup>2</sup> podávané po dobu 30 minut každé tři týdny, vykázal irinotekan dvou- nebo třífázovou eliminaci. Průměrná plazmatická clearance byla 15 l/h/m<sup>2</sup> a distribuční objem při ustáleném stavu (V<sub>dss</sub>) byl 157 l/m<sup>2</sup>. Průměrný plazmatický poločas v první fázi třífázového modelu byl 12 minut, druhé fáze 2,5 hodiny a poločas poslední fáze byl 14,2 hodiny. Eliminace SN-38 z plazmy byla dvoufázová s průměrným eliminačním poločasem v poslední fázi 13,8 hodin. Průměrné maximální koncentrace irinotekanu a SN-38 v plazmě na konci infuze doporučené dávky 350 mg/m<sup>2</sup> byly 7,7 µg/ml, respektive 56 ng/ml a průměrné hodnoty plochy pod křivkou (AUC) byly 34 µg.h/ml, respektive 451 ng.h/ml. Velká variabilita farmakokinetických parametrů mezi jednotlivými pacienty je pozorována zejména u SN-38.

Populační farmakokinetická analýza irinotekanu byla provedena u 148 pacientů s kolorektálním karcinomem s metastázami léčených podle různých režimů a různými dávkami ve studii fáze II. Farmakokinetické parametry, odhadnuté pro model se třemi kompartmenty, byly podobné těm, jež byly zjištěny ve studii fáze I. Všechny studie ukázaly, že expozice irinotekanu (CPT-11) nebo SN-38 stoupají proporcionálně s podanou dávkou CPT-11; jejich farmakokinetické chování nezávisí na počtu předchozích cyklů a na léčebném režimu.

Vazba proteinu v plazmě na irinotekan a SN-38 *in vitro* byla přibližně 65 %, respektive 95 %.

Studie hmotnostní rovnováhy a metabolismu za použití léčiva označeného izotopem <sup>14</sup>C ukázaly, že více než 50 % dávky irinotekanu podané intravenózně je vyloučeno v nezměněné formě, 33 % je vyloučeno stolicí hlavně prostřednictvím žluči, a 22 % je vyloučeno močí.

Nejméně 12 % dávky se vyloučí každou ze dvou metabolických drah:

- Hydrolýzou zprostředkovanou karboxylesterázami, čímž se získává aktivní metabolit SN-38, který se vylučuje hlavně glukuronizací a dále ledvinovou a žlučovou cestou (méně než 0,5 % dávky irinotekanu). SN-38-glukuronid se pravděpodobně následně hydrolyzuje ve střevě.
- Oxidací, jíž napomáhají enzymy CYP3A. Jejím výsledkem je rozevření vnějšího piperidinového kruhu s formací derivátu kyseliny aminopentanové (APC) a primárního aminového derivátu (NPC) (viz bod 4.5).

Hlavním prvkem v plazmě je nezměněný irinotekan, po němž následuje APC, SN-38-glukuronid a SN-38. Pouze SN-38 má významný cytotoxický účinek.

U pacientů, kteří mají bilirubinemii 1,5- až 3krát vyšší než horní hranici normálního rozsahu, je clearance irinotekanu snížena asi o 40 %. U těchto pacientů vede dávka 200 mg/m<sup>2</sup> irinotekanu k plazmatické expozici léku srovnatelné s expozicí pozorovanou při dávce 350 mg/m<sup>2</sup> podané pacientům s karcinomem s normálními jaterními parametry.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ukázalo se, že irinotekan a SN-38 mají mutagenní účinky v testu chromozomální aberace *in vitro* na buňkách CHO i v mikronukleovém testu *in vivo* u myší. Při Amesově testu se však ani u jedné z těchto látek žádný mutagenní potenciál neprojevil.

U potkanů, jimž se jednou týdně po 13 týdnů podávala maximální dávka 150 mg/m<sup>2</sup> (méně než polovina doporučené dávky u člověka), nebyly v období 91 týdnů od konce podávání hlášeny žádné nádory spojené s léčbou.

Studie toxicity byly provedeny u jednorázové dávky i opakovaných dávek na myších, potkanech a psech. Hlavní toxické účinky byly pozorovány v lymfatickém a hematopoetickém systému. U psů byl hlášen opožděný průjem spojený s atrofií a fokální nekrózou střevní mukózy. U psů byla dále zjištěna alopecie. Vážnost těchto účinků závisela na dávce a účinky byly reverzibilní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sorbitol (E 420)

Kyselina mléčná (E 270)

Roztok hydroxidu sodného 1 mol/l - k úpravě pH a/nebo roztok kyseliny chlorovodíkové

1 mol/l - k úpravě pH

Voda na injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Tento přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky, kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti neotevřených injekčních lahviček: 3 roky

Injekční lahvičky irinotekanu je nutné po otevření ihned spotřebovat, neboť neobsahují žádné antimikrobiální konzervační látky.

Stabilita po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána v roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) a roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) po dobu 72 hodin při teplotě 2–8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce. Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičky irinotekanu hydrochloridu, koncentráty pro infuzní roztok je nutné chránit před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

- 2 ml v injekční lahvičce Onco-Tain typu 1 z hnědého skla s fluorbutylovým gumovým uzávěrem s teflonovým povlakem na vnitřní straně.

- 5 ml v injekční lahvičce Onco-Tain typu 1 z hnědého skla s fluorbutylovým gumovým uzávěrem s teflonovým povlakem na vnitřní straně.
- 25 ml v injekční lahvičce Onco-Tain typu 1 z hnědého skla s fluorbutylovým gumovým uzávěrem s teflonovým povlakem na vnitřní straně.

Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Onco-Tain je injekční lahvička opatřená systémem zabraňujícím rozlití obsahu; je ve vlastnictví společnosti Hospira.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Roztok se před použitím musí naředit. Pouze k jednorázovému použití. Všechn nepoužitý roztok se musí zlikvidovat.

Vzhled přípravku po naředění je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Stejně jako u jiných cytostatik je třeba při přípravě infuze irinotekanu a zacházení s ní zvýšené opatrnosti. Požaduje se použití ochranných brýlí, masky a rukavic. Těhotné ženy nesmí pracovat s cytotoxicky.

Jestliže se koncentrát irinotekanu nebo infuzního roztoku dostane do styku s pokožkou, musí se zasažené místo okamžitě důkladně umýt mýdlem a vodou. Dojde-li ke kontaktu koncentrátu irinotekanu nebo infuzního roztoku se sliznicemi, musí se okamžitě opláchnout vodou.

*Příprava k podání intravenózní infuze.* Stejně jako jiné infuze je nutno infuzi irinotekanu připravit asepticky (viz bod 6.3).

Jestliže se v injekční lahvičce nebo infuzním roztoku zjistí nějaké usazeniny, musí se přípravek zlikvidovat podle standardního postupu pro likvidaci cytotoxických látek.

Za aseptických podmínek odeberte požadovaný objem koncentrátu irinotekanu z injekční lahvičky kalibrovanou injekční stříkačkou a vstříkněte do 250ml infuzního vaku nebo lahve, která obsahuje bud' 9 mg/ml (0,9%) roztoku chloridu sodného nebo 50 mg/ml (5%) glukózu. Infuzi je nutné důkladně promíchat otáčením v ruce.

*Likvidace:* Všechn materiál použitý ke zředění a podávání musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro zacházení s cytotoxickými látkami.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B, Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugalsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/171/04-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 3.11.2004

Datum posledního prodloužení registrace: 10.10.2015

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

12. 10. 2018