

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Irinotecan Pharmagen 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 20 mg.  
Lahvičky o obsahu 2 ml, 5 ml, 15 ml nebo 25 ml obsahují irinotecani hydrochloridum trihydricum 40 mg, 100 mg, 300 mg nebo 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 45 mg sorbitolu (E 420) v 1 ml koncentrátu  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok  
Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Irinotecan Pharmagen je určen k léčbě nemocných s pokročilým kolorektálním karcinomem:

- v kombinaci s fluoruracilem a kyselinou folinovou u nemocných bez předchozí chemoterapie pokročilého onemocnění
- v monoterapii u pacientů s progresí po léčbě standardním režimem obsahujícím fluoruracil

Irinotekan je v kombinaci s cetuximabem určen k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, který exprimuje receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR; *epidermal growth factor receptor*) a vykazující gen RAS divokého typu, bez předchozí léčby pro metastazující onemocnění či u kterých došlo k selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan (viz bod 5.1).

Irinotekan je v kombinaci s fluoruracilem, kyselinou folinovou a bevacizumabem indikován jako terapie první volby k léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta.

Irinotekan je v kombinaci s kapecitabinem a bevacizumabem či bez něj indikován jako lék první volby k léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Jen pro dospělé.

Irinotecan Pharmagen infuzní roztok je nutno aplikovat do periferní nebo centrální žíly.

#### **Doporučená dávka**

V monoterapii (pro dříve léčené pacienty)

Doporučená dávka trihydrátu irinotekan-hydrochloridu je 350 mg/m<sup>2</sup> podaná v intravenózní infuzi trvající 30 - 90 minut, a to každé tři týdny (viz body 4.4 a 6.6).

### V kombinované terapii (pro dříve neléčené pacienty)

Bezpečnost a účinnost irinotekanu v kombinované terapii s fluoruracilem (5FU) a kyselinou folinovou (FA) byla potvrzena v následujícím dávkovacím režimu (viz bod 5.1):

- irinotekan + 5FU/FA v dvoutýdenním léčebném režimu.

Doporučená dávka trihydrátu irinotekan-hydrochloridu je 180 mg/m<sup>2</sup>, která se podává každé dva týdny v intravenózní infuzi trvající 30 - 90 minut, následuje infuze s kyselinou folinovou a fluoruracilem.

Dávkování a způsob podání současně podávaného cetuximabu jsou uvedeny v informaci pro přípravky s touto léčivou látkou (SmPC).

Za normálních okolností se používá stejná dávka irinotekanu, jako byla podávána v posledních cyklech předchozí léčby zahrnující irinotekan. Irinotekan nesmí být podáván dříve než 1 hodinu po ukončení infuze s cetuximabem.

Dávkování a způsob podání bevacizumabu jsou uvedeny v SmPC pro bevacizumab.

Dávkování a způsob podání kapecitabinu jsou uvedeny v bodě 5.1 a dále v SmPC pro kapecitabin.

### **Úprava dávky**

Irinotekan je možno podávat až po úpravě všech nežádoucích účinků na stupeň 0, případně 1 dle hodnocení NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) a po úplném ústupu průjmu, který se objevil v souvislosti s léčbou.

Při podání následující infuze má být dávka přípravku Irinotecan Pharmagen, případně 5FU, snížena podle nejvyššího stupně nežádoucích účinků pozorovaného po podání předchozí infuze. Léčbu lze případně odložit o 1 až 2 týdny, aby mohlo dojít k úpravě nežádoucích účinků souvisejících s léčbou.

Ke snížení dávky trihydrátu irinotekan-hydrochloridu a/nebo 5FU o 15 - 20 % přistupujeme v případě následujících nežádoucích účinků:

- hematologická toxicita (neutropenie 4. stupeň), febrilní neutropenie (neutropenie stupeň 3–4 a horečka stupeň 2–4), trombocytopenie a leukopenie (stupeň 4)
- nehematologická toxicita (stupeň 3–4).

Doporučení pro úpravy dávek cetuximabu, pokud je podáván v kombinaci s irinotekanem, se musí řídit podle informací pro tento léčivý přípravek (SmPC).

Redukce počáteční dávky kapecitabinu na 800 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně při podání v kombinaci s irinotekanem je doporučena dle souhrnu údajů o přípravku pro kapecitabin u pacientů ve věku 65 let a starších. Doporučení pro úpravu dávky kapecitabinu při kombinaci s jinými léčivými přípravky jsou uvedena v SmPC pro kapecitabin.

### **Délka léčby**

Léčba irinotekanem má pokračovat až do průkazu progresu základního onemocnění, či do nepřijatelné toxicity.

### **Zvláštní skupiny pacientů**

#### **Porucha funkce jater**

V monoterapii: úvodní dávka přípravku Irinotecan Pharmagen je u nemocných se stavem tělesné výkonnosti ≤ 2 stanovena na základě hladiny bilirubinu (do 3násobku horní hranice normálního rozmezí). U nemocných s hyperbilirubinemií a protrombinovým časem vyšším než 50 % je snížena clearance irinotekanu (viz bod 5.2) a je proto zvýšené riziko hematologické toxicity. U této skupiny nemocných je proto nutno sledovat kompletní krevní obraz týdně.

- Pro nemocné s hladinou bilirubinu do 1,5násobku horní hranice normálního rozmezí je doporučená dávka trihydrátu irinotekan-hydrochloridu 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Pro nemocné s hladinou bilirubinu v rozmezí 1,5 až 3násobku horní hranice normálního rozmezí je doporučená dávka trihydrátu irinotekan-hydrochloridu 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Nemocní s hladinou bilirubinu nad 3násobek horní hranice normálního rozmezí nesmějí být irinotekanem léčeni (viz body 4.3 a 4.4).

O nemocných s poruchou funkce jater léčených irinotekanem v kombinaci nejsou žádná data.

### **Porucha funkce ledvin**

Irinotekan se nedoporučuje podávat pacientům s poruchou funkce ledvin, protože studie u těchto nemocných nebyly provedeny (viz body 4.4 a 5.2).

### **Starší pacienti**

U starších pacientů nebyly provedeny specifické farmakokinetické studie. Proto je nutno dávku volit pečlivě vzhledem ke zvýšenému výskytu poruch biologických funkcí u této skupiny nemocných. Tato skupina nemocných vyžaduje intenzivní dohled (viz bod 4.4).

### **Pediatrická populace**

Bezpečnost a účinnost irinotekanu u dětí nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

### **Způsob podání**

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Pokyny k nařazení léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Chronické zánětlivé onemocnění střev a/nebo střevní obstrukce (viz bod 4.4).
- Kojení (viz body 4.4 a 4.6).
- Hladina bilirubinu > 3násobek horní hranice normálního rozmezí (viz bod 4.4).
- Těžké poškození kostní dřeně.
- Stav tělesné výkonnosti >2 dle WHO klasifikace.
- Současné použití s třezalkou tečkovanou (viz bod 4.5).
- Vakcína proti žluté zimnici (viz bod 4.5)
- Živé atenuované vakcíny (viz bod 4.5)

Další kontraindikace související s cetuximabem, bevacizumabem a kapecitabinem jsou uvedeny v informacích pro tyto léčivé přípravky.

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

Podávání přípravku Irinotecan Pharmagen je nutno omezit pouze na jednotky specializované na podávání cytostatik a je nutno ho provádět pouze pod dohledem lékaře s kvalifikací pro chemoterapii.

Při daném charakteru a četnosti nežádoucích účinků smí být Irinotecan Pharmagen předepsán jen v následujících případech, a to po zvážení očekávaného přínosu v porovnání s očekávanými riziky:

- nemocní s přítomným rizikovým faktorem, obzvláště se stavem tělesné výkonnosti (PS) = 2 dle WHO hodnocení,
- ve výjimečných případech, kdy lze předpokládat, že pacient nebude schopen dodržovat doporučení týkající se zvládnutí nežádoucích účinků léčby (potřeba okamžité a prodloužené protiprůjmové léčby v kombinaci s vysokým přívodem tekutin při výskytu pozdního průjmu). U takových nemocných doporučujeme léčbu za hospitalizace.

Pokud je Irinotecan Pharmagen podáván v monoterapii, je obvykle předepisován ve schématu každé 3 týdny. U nemocných vyžadujících častější sledování nebo u nemocných s vysokým rizikem těžké neutropenie je možno zvážit podávání v týdenním schématu (viz bod 5.).

### **Pozdní průjem**

Pacient musí být poučen o možném riziku pozdního průjmu, který se vyskytuje za více než 24 hodin po podání irinotekanu a dále kdykoliv v období před následujícím cyklem. V monoterapii byla střední doba výskytu první průjmovité stolice 5. den po podání infuze irinotekanu. Nemocní musí o výskytu průjmu urychleně informovat svého ošetřujícího lékaře a okamžitě zahájit příslušnou terapii.

Zvýšené riziko průjmu je hlavně u nemocných s předchozím ozařováním břišní a pánevní oblasti, dále u pacientů s výchozí leukocytózou, u nemocných se stavem tělesné výkonnosti (PS)  $\geq 2$  (dle WHO klasifikace) a u žen. Při nedostatečné léčbě může být průjem život ohrožujícím stavem, zvláště pokud je provázen současně neutropenií.

Jakmile se objeví první průjmovitá stolice, pacient musí začít přijímat velký objem tekutin s obsahem elektrolytů a okamžitě zahájit odpovídající protiprůjmovou léčbu. Ta bude předepsána oddělením, kde byl irinotekan podáván. Po propuštění z nemocnice si pacient musí předepsané léky vyzvednout, aby je měl k dispozici pro léčbu průjmu v okamžiku, kdy se průjem objeví. Navíc musí o průjmu informovat svého ošetřujícího lékaře nebo oddělení, kde byl trihydrát irinotekan-hydrochloridu podáván.

V současné době je doporučenou protiprůjmovou terapií loperamid ve vysoké dávce (první dávka 4 mg a poté 2 mg každé 2 hodiny). Tato léčba musí pokračovat ještě 12 hodin po poslední průjmovité stolici a nelze ji upravovat. V žádném případě nesmí vzhledem k riziku vzniku paralytického ileu doba nepřetržitého podávání překročit 48 hodin, ani nesmí být podávání kratší než 12 hodin.

V případě sdružení průjmu s těžkou neutropenií (počet neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) je nutno podat k protiprůjmové léčbě profylakticky širokospektrální antibiotikum.

V následujících případech je ke zvládnutí průjmu vhodná mimo antibiotické léčby i hospitalizace:

- průjem spojený s teplotou
- těžký průjem (vyžadující parenterální hydrataci)
- průjem přetrvávající i po 48 hodinách od zahájení podávání vysokých dávek loperamidu.

Loperamid se nesmí podávat profylakticky, a to ani u nemocných, u kterých došlo k pozdnímu průjmu v předchozích cyklech.

U nemocných, u kterých došlo k těžkým průjmům, je vhodné v následujících cyklech snížit dávku (viz bod 4.2).

### **Hematologie**

V klinických studiích byla četnost neutropenie stupně 3 a 4 dle hodnocení NCI-CTC u pacientů s předchozím ozařováním pánevní/břišní oblasti významně vyšší než u pacientů bez takového ozařování. U pacientů s výchozími hladinami celkového bilirubinu v séru 1,0 mg/dl či více byla rovněž významně větší pravděpodobnost výskytu neutropenie stupně 3 nebo 4 v prvním cyklu než u pacientů s hladinami bilirubinu nižšími než 1,0 mg/dl.

V průběhu terapie irinotekanem je doporučeno pravidelné týdenní monitorování kompletního krevního obrazu. Pacient musí být poučen o riziku neutropenie a významu teploty. Febrilní neutropenií (teplota nad 38 °C a počet neutrofilů  $\leq 1 \times 10^9/l$ ) je nutno urgentně léčit za hospitalizace intravenózním podáváním širokospektrálních antibiotik.

U pacientů s těžkou hematologickou toxicitou je nutno dávku přípravku v následující infuzi redukovat (viz bod 4.2).

U pacientů s těžkým průjmem je zvýšené riziko infekce a hematologické toxicity, proto je u těchto nemocných nutno kontrolovat kompletní krevní obraz.

### **Porucha funkce jater**

Vyšetření jaterních testů je nutno provést před zahájením léčby a dále před každým cyklem.

U nemocných s hladinou bilirubinu v rozmezí 1,5 až 3násobek horní hranice normálního rozmezí je vzhledem ke snížené clearance irinotekanu zvýšené riziko hematologické toxicity (viz bod 5.2).

U těchto nemocných je nutné týdenní sledování kompletního krevního obrazu. Pro nemocné s hladinou bilirubinu nad 3násobek horní hranice normálního rozmezí viz bod 4.3.

### **Nauzea a zvracení**

Před každým podáním irinotekanu se doporučuje profylaktické podávání antiemetik. Nauzea i zvracení se vyskytují často. Nemocní se zvracením, které je spojeno s pozdním průjmem, musí být co nejdříve hospitalizováni a zahájena příslušná léčba.

### **Akutní cholinergní syndrom**

Dojde-li k příznakům akutního cholinergního syndromu (definován je jako časný průjem a různé další příznaky, jako je pocení, křeče v břiše, mióza a slinění), je nutno podat atropin-sulfát (0,25 mg subkutánně), pokud není jeho podání kontraindikováno (viz bod 4.8).

Tyto příznaky je možné pozorovat v průběhu a krátce po infuzi irinotekanu; má se za to, že souvisejí s anticholinesterázovou aktivitou mateřské sloučeniny irinotekanu, a předpokládá se, že se budou častěji vyskytovat při vyšších dávkách irinotekanu.

Zvýšené opatrnosti je třeba u nemocných s astmatem. U nemocných, u kterých již byly pozorovány příznaky akutního cholinergního syndromu, je vhodné před dalším podáním irinotekanu podat atropin-sulfát profylakticky.

### **Respirační poruchy**

Intersticiální plicní onemocnění projevující se jako plicní infiltráty není během léčby irinotekanem časté. Intersticiální plicní onemocnění může být fatální. Mezi rizikové faktory spojené s rozvojem intersticiálního plicního onemocnění patří podávání pneumotoxických léků, radioterapie a podávání kolonie stimulujících faktorů. U pacientů s rizikovými faktory mají být respirační symptomy pečlivě monitorovány ještě před zahájením léčby irinotekanem.

### **Extravazace**

Ačkoli není známo, že by irinotekan způsoboval tvorbu puchýřů, je nutné dávat pozor, aby se zabránilo extravazaci. V místě vpichu infuze je nutné sledovat známky zánětu. Pokud se objeví známky extravazace, doporučuje se místo opláchnout a chladit ledem.

### **Starší pacienti**

Vzhledem k vyšší četnosti snížení biologických funkcí, zejména jaterních, u starších pacientů je nutné u těchto pacientů dávku přípravku Irinotecan Pharmagen stanovit s velkou opatrností (viz bod 4.2).

### **Pacienti se zánětlivým onemocněním střeva a/nebo střevní obstrukcí**

Nemocní nesmí být léčeni přípravkem Irinotecan Pharmagen až do vyřešení střevní obstrukce (viz bod 4.3).

### **Porucha funkce ledvin**

Bylo pozorováno zvýšení hladin kreatininu v séru nebo dusíku močoviny v krvi. Vyskytly se případy akutního renálního selhání. Tyto příhody byly obecně připisovány komplikacím infekce nebo dehydrataci související s nauzeou, zvracením nebo průjmem. Byly rovněž hlášeny vzácné případy renální dysfunkce v důsledku syndromu nádorového rozpadu.

### **Léčba ozařováním**

U pacientů s předchozím ozařováním pánevní/břišní oblasti existuje po podání irinotekanu zvýšené riziko myelosuprese. Lékaři musí dbát opatrnosti při léčbě pacientů se značným předchozím ozařováním (např. ozářeno > 25 % kostní dřeně do 6 týdnů před zahájením léčby irinotekanem). U této populace může být nutná úprava dávkování (viz bod 4.2).

### **Srdeční poruchy**

Po léčbě irinotekanem byly zaznamenány případy ischemie myokardu, především u pacientů se základním onemocněním srdce, s dalšími rizikovými faktory nebo po předchozí cytotoxické chemoterapii (viz bod 4.8).

V důsledku toho mají být pečlivě sledováni pacienti se známými rizikovými faktory a mají být podniknuta opatření ke snížení všech ovlivnitelných rizikových faktorů na minimum (např. kouření, hypertenze a hyperlipidemie).

### **Cévní poruchy**

Irinotekan byl vzácně spojen s tromboembolickými příhodami (plicní embolií, žilní trombózou a arteriální tromboembolií) u pacientů, kteří mají kromě základního nádoru vícečetné rizikové faktory.

### **Pacienti se sníženou aktivitou UGT1A1**

Pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1, jako jsou pacienti s Gilbertovým syndromem (např. homozygoti pro varianty UGT1A1\*28 nebo \*6), mají po léčbě irinotekanem zvýšené riziko těžké neutropenie a průjmu. Toto riziko se zvyšuje s dávkou irinotekanu.

Přestože přesné snížení počáteční dávky nebylo stanoveno, u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1, zejména u pacientů, kterým jsou podávány dávky >180 mg/m<sup>2</sup> nebo u křehkých pacientů, je třeba zvážit snížení počáteční dávky irinotekanu. Je třeba vzít v úvahu platná klinická doporučení pro dávkování u této populace pacientů. Následné dávky mohou být zvýšeny na základě individuální tolerance pacienta.

Genotypizaci UGT1A1 lze použít k identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem těžké neutropenie a průjmu, avšak klinický přínos provedení genotypizace před zahájením léčby je nejistý, protože polymorfismus UGT1A1 nezodpovídá za veškerou toxicitu pozorovanou při léčbě irinotekanem (viz bod 5.2).

### **Ostatní**

U nemocných, u kterých se v souvislosti s průjmy a/nebo zvracením vyskytla dehydratace, byly vzácně pozorovány renální insuficience, hypotenze nebo oběhové selhání.

### **Antikoncepce u žen ve fertilním věku/mužů**

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu se doporučuje ženám ve fertilním věku používat vysoce účinnou antikoncepci a to během léčby a 6 měsíců po poslední dávce irinotekanu.

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu se doporučuje mužům používat antikoncepci během léčby a 3 měsíce po poslední dávce irinotekanu (viz bod 4.6).

### **Kojení**

Vzhledem k možnému výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí musí být kojení po dobu léčby irinotekanem přerušeno (viz body 4.3 a 4.6).

Současné podávání irinotekanu se silným inhibítozem (např. ketokonazol) nebo induktorem (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, apalutamid) izoenzymu CYP3A4 může ovlivnit metabolismus irinotekanu, a je proto nutné se mu vyhnout (viz bod 4.5).

Irinotecan Pharmagen obsahuje sorbitol.

Tento léčivý přípravek obsahuje 45 mg sorbitolu v jednom mililitru, což odpovídá 90 mg v 2ml injekční lahvičce, 225 mg v 5ml lahvičce, 675 mg v 15ml lahvičce a 1125 mg v 25ml lahvičce. Nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy hereditární intolerance fruktózy. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

Irinotecan Pharmagen obsahuje sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

##### ***Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3)***

**Třezalka tečkovaná:** snížení plazmatické hladiny aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. V malé farmakokinetické studii (n=5), v níž byl irinotecan v dávce 350 mg/m<sup>2</sup> podáván současně s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) v dávce 900 mg, byl pozorován 42% pokles plazmatické koncentrace aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. Proto nesmí být třezalka tečkovaná podávána společně s irinotekanem.

**Živé atenuované vakcíny (např. vakcína proti žluté zimnici):** riziko generalizované reakce na vakcíny, s možnými fatálními následky. Současné podávání je kontraindikováno během léčby irinotekanem a 6 měsíců po ukončení chemoterapie. Usmrcené nebo inaktivované vakcíny se mohou podávat, nicméně odpověď na tyto vakcíny může být snížena.

##### ***Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4)***

Současné podávání irinotekanu se silnými inhibitory nebo induktory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) může ovlivnit metabolismus irinotekanu, a je proto třeba se mu vyhnout (viz bod 4.4).

**Silné induktory enzymu CYP3A4 a/nebo UGT1A1** (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin nebo apalutamid):

Riziko snížené expozice irinotekanu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a snížení farmakodynamického účinku. Několik studií prokázalo, že souběžné podávání antikonvulziv indukujících enzym CYP3A4 vede ke snížení expozice irinotekanu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a ke snížení farmakodynamického účinku. Účinky takových antikonvulziv se odrazily v poklesu plochy pod křivkou (AUC) SN-38 a SN-38 glukuronidu o 50 % nebo více. Vedle indukce enzymu CYP3A4 může ve snížené expozici irinotekanu a jeho metabolitů hrát roli i zvýšená glukuronidace a zvýšená biliární exkrece. Navíc při podání fenytoinu existuje riziko exacerbace křečí vyplývající ze snížené absorpce fenytoinu v trávicím traktu způsobené cytotoxickými léčivými přípravky.

**Silné inhibitory enzymu CYP3A4** (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitory proteázy, klarithromycin, erythromycin, telithromycin):

Jedna studie ukázala, že současné podávání ketokonazolu vedlo ke snížení AUC hlavního oxidativního metabolitu, APC, o 87 % a ke zvýšení AUC metabolitu SN-38 o 109 % v porovnání s irinotekanem podávaným samostatně.

**Inhibitory UGT1A1** (např. atazanavir, ketokonazol, regorafenib)

Riziko zvýšení systémové expozice aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. Lékaři toto riziko mají brát v úvahu, pokud je kombinace těchto léků nevyhnutelná.

**Ostatní inhibitory enzymu CYP3A4** (např. krizotinib, idelalisib):

Riziko zvýšené toxicity irinotekanu v důsledku zpomalení metabolismu irinotekanu způsobeného krizotinibem nebo idelalisibem.

### Upozornění pro použití

**Antagonisté vitamínu K:** zvýšené riziko krvácení a trombotických příhod při nádorových onemocněních. Pokud jsou indikováni antagonisté vitamínu K, je nutná zvýšená frekvence sledování INR (mezinárodní normalizovaný poměr, International Normalized Ratio).

**Současné podávání, které je nutno brát v úvahu**

**Imunosupresivní látky:** (např. cyklosporin, takrolimus): Excesivní imunosuprese s rizikem lymfoproliferace.

**Neuromuskulární blokátory:** Nelze vyloučit interakci mezi irinotekanem a neuromuskulárními blokátory. Irinotekan má anticholinesterázovou aktivitu a léčiva s anticholinesterázovou aktivitou mohou prodloužit neuromuskulární blokádu suxamethonia a antagonizovat neuromuskulární blokádu nedepolarizujících léčivých přípravků.

### Ostatní kombinace

#### Cytostatika (včetně flucytosinu jako proléčiva fluoruracilu)

Nežádoucí účinky irinotekanu, jako je myelosuprese, se mohou zhoršit působením jiných cytostatik s podobným profilem nežádoucích účinků.

**Fluoruracil/kyselina folinová:** Současné podávání fluoruracilu/kyseliny folinové v kombinačních režimech nemění farmakokinetiku irinotekanu.

**Bevacizumab:** Výsledky studie zaměřené na lékové interakce neprokázaly výrazný efekt bevacizumabu na farmakokinetiku irinotekanu nebo jeho aktivního metabolitu SN-38. Nicméně nelze vyloučit zvýšení toxicity v důsledku jejich farmakokinetických vlastností.

**Cetuximab:** Není prokázáno, že je bezpečnostní profil irinotekanu ovlivněn cetuximabem nebo naopak.

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

### **Antikoncepce**

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu se doporučuje ženám ve fertilním věku používat vysoce účinnou antikoncepci a to během léčby a 6 měsíců po poslední dávce irinotekanu (viz bod 4.4).

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu se doporučuje mužům používat antikoncepci během léčby a 3 měsíce po poslední dávce irinotekanu (viz bod 4.4).

### **Těhotenství**

Neexistují údaje o použití irinotekanu u těhotných žen.

Ve studiích na zvířatech byl prokázán embryotoxický a teratogenní účinek irinotekanu (viz bod 5.3).

Na základě výsledků studií na zvířatech a vzhledem k mechanismu účinku irinotekanu nesmí být tato



léčivá látka podávána v průběhu těhotenství, pokud to není jednoznačně nezbytné. Přínos léčby proti možnému riziku pro plod musí být hodnocen v každém jednotlivém případě.

Ženy ve fertilním věku nemají používat irinotekan, dokud není vyloučeno těhotenství. Těhotenství je třeba se vyhnout, pokud jeden z partnerů dostává irinotekan.

### **Fertilita**

Neexistují údaje o účinku irinotekanu na fertilitu u člověka. U zvířat byly zaznamenány nežádoucí účinky irinotekanu na fertilitu u potomků (viz bod 5.3). Před zahájením léčby přípravkem Irinotecan Pharmagen zvažte doporučení ohledně uchování pohlavních buněk.

### **Kojení**

Dostupné údaje jsou omezené, ale naznačují, že irinotekan a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka. Proto vzhledem k možným nežádoucím účinkům u kojených dětí musí být po dobu terapie irinotekanem kojení přerušeno (viz bod 4.3 a 4.4).

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

Irinotecan Pharmagen má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je třeba upozornit na možné závratě nebo poruchy zraku, které se mohou objevit v průběhu 24 hodin po podání irinotekanu, a doporučit jim, aby při výskytu těchto příznaků neřídili motorová vozidla či neobsluhovali stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Ze studií s metastazujícím kolorektálním karcinomem byly shromážděny rozsáhlé údaje o nežádoucích účincích; frekvence jsou uvedeny níže. Předpokládá se, že nežádoucí účinky u jiných indikací budou obdobné jako u kolorektálního karcinomu.

Nejčastějšími ( $\geq 1/10$ ), dávkou limitujícími nežádoucími účinky irinotekanu jsou pozdní průjem (vyskytující se více než 24 hodin po podání) a poruchy krve zahrnující neutropenii, anémii a trombocytopenii.

Neutropenie je toxický účinek limitující dávkou. Neutropenie byla reverzibilní a nebyla kumulativní; střední doba do dosažení minimálních hodnot byla 8 dní při použití jak v monoterapii, tak v kombinované léčbě.

Velmi často byl pozorován těžký přechodný akutní cholinergní syndrom.

Hlavní příznaky byly definovány jako časný průjem a různé další příznaky, jako jsou bolest břicha, pocení, mióza a zvýšené slinění, vyskytující se během infuze irinotekanu nebo v prvních 24 hodinách po infuzi. Tyto příznaky vymizí po podání atropinu (viz bod 4.4).

### **MONOTERAPIE**

U 765 pacientů léčených trihydrátem irinotekan-hydrochloridu v doporučené dávce 350 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii byly pozorovány následující nežádoucí účinky hodnocené jako možné či pravděpodobně související s podáním trihydrátu irinotekan-hydrochloridu. V každé frekvenci jsou nežádoucí účinky seřazeny s klesající závažností. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

Nežádoucí účinky hlášené při monoterapii trihydrátem irinotekan-hydrochloridu (350 mg/m <sup>2</sup> v třítydenním režimu)		
Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Preferovaný termín
Infekce a infestace	Časté	Infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie Anémie
	Časté	Trombocytopenie Febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Cholinergní syndrom Průjem Zvracení Nauzea Bolest břicha
	Časté	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Alopecie (reverzibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Zánět sliznice Pyrexie Astenie
Vyšetření**	Časté	Zvýšený kreatinin v krvi Zvýšené transaminázy (ALT a AST) Zvýšený bilirubin Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi

#### Popis vybraných nežádoucích účinků (monoterapie)

**Těžký průjem** se vyskytl u 20 % pacientů, kteří striktně dodržovali doporučení ke zvládnutí průjmu.

Těžký průjem se vyskytl ve 14 % hodnocených cyklů.

Sřední doba výskytu první průjmovité stolice byla 5 dní po infuzi trihydrátu irinotekan-hydrochloridu.

**Nauzea a zvracení** byly těžké přibližně u 10 % pacientů léčených antiemetiky.

**Neutropenie** byla popsána u 78,7 % pacientů, z toho těžká (počet neutrofilů <0,5x10<sup>9</sup>/l) u 22,6 % pacientů. V 18 % hodnotitelných cyklů došlo k poklesu počtu neutrofilů na hodnoty pod 1x10<sup>9</sup>/l včetně 7,6 % s počtem neutrofilů < 0,5x10<sup>9</sup>/l. K plné úpravě obvykle došlo do 22. dne.

**Febrilní neutropenie** byla popsána u 6,2 % pacientů v 1,7 % cyklů.

K infekčním komplikacím došlo u přibližně 10,3 % pacientů (v 2,5 % cyklů) a u 5,3 % pacientů (1,1 % cyklů) byly tyto komplikace spojeny s těžkou neutropenií. Ve dvou případech vedly k úmrtí.

**Anémie** byla uváděna u 58,7 % pacientů (8 % s hodnotou hemoglobinu <80 g/l a 0,9 % s hodnotou hemoglobinu < 65 g/l).

**Trombocytopenie** (< 100x10<sup>9</sup>/l) byla zjištěna u 7,4 % pacientů a v 1,8 % cyklů, kdy u 0,9 % byl počet trombocytů ≤ 50x10<sup>9</sup>/l (u 0,2 % cyklů). Téměř u všech pacientů došlo k úpravě do 22. dne.

#### Akutní cholinergní syndrom

Těžký přechodný akutní cholinergní syndrom byl pozorován u 9 % pacientů léčených monoterapií.

**Astenie** se objevila u méně než 10 % pacientů léčených v monoterapii. Příčinný vztah k irinotekanu nebyl jasně stanoven.

**Pyrexie** bez průkazu infekce nebo průvodní těžké neutropenie se vyskytla u 12 % pacientů léčených v monoterapii.

### **Vyšetření**

Při monoterapii byl pozorován přechodný a mírný vzestup sérových hladin transamináz u 9,2 %, alkalické fosfatázy u 8,1 % nebo bilirubinu u 1,8 % pacientů bez známek progredujících jaterních metastáz. U 7,3 % pacientů se vyskytlo přechodné mírné zvýšení hladin kreatininu v séru.

### **KOMBINOVANÁ TERAPIE**

Nežádoucí účinky popsané v tomto bodě se vztahují k irinotekanu.

O ovlivnění bezpečnostního profilu irinotekanu cetuximabem a naopak neexistují žádné průkazné údaje. V kombinaci s cetuximabem byly zaznamenány další nežádoucí účinky, které jsou očekávané u cetuximabu (např. akneiformní vyrážka 88 %). Je tudíž třeba také sledovat informaci o přípravku pro cetuximab. Informace o nežádoucích účincích irinotekanu v kombinaci s cetuximabem jsou uvedeny pouze v souhrnu údajů o přípravku pro cetuximab.

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených kapecitabinem v kombinaci s irinotekanem, které se vyskytly navíc ve srovnání s nežádoucími účinky při monoterapii kapecitabinem nebo které byly zaznamenány s vyšší frekvencí v porovnání s monoterapií kapecitabinem, zahrnovaly:

*Velmi časté, všech stupňů závažnosti:* trombóza/embolie;

*Časté, všech stupňů závažnosti:* hypersenzitivní reakce, srdeční ischemie/infarkt;

*Časté, stupně 3 a 4:* febrilní neutropenie.

Informace o nežádoucích účincích kapecitabinu jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro kapecitabin.

Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 u pacientů léčených kombinací kapecitabinu s irinotekanem a bevacizumabem, které byly zaznamenány navíc k nežádoucím účinkům hlášeným při monoterapii kapecitabinem nebo které byly zaznamenány ve vyšší frekvenci ve srovnání s kapecitabinem v monoterapii, zahrnovaly:

*Časté, stupně 3 a 4:* neutropenie, trombóza/embolie, hypertenze a srdeční ischemie/infarkt.

Informaci o nežádoucích účincích kapecitabinu a bevacizumabu jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro kapecitabin a bevacizumab.

Hypertenze stupně 3 byla hlavním významným rizikem spojeným s přidáním bevacizumabu k bolusu trihydrát irinotekan-hydrochlorid/5FU/FA. Kromě toho došlo při tomto režimu k malému zvýšení nežádoucích účinků po chemoterapii stupně 3/4, a to průjmu a leukopenie, v porovnání s pacienty, kteří dostali bolus trihydrát irinotekan-hydrochlorid /5FU/FA samotný.

Informace o nežádoucích účincích v kombinaci s bevacizumabem jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro bevacizumab.

Irinotekan byl hodnocen v kombinaci s 5FU a FA při léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu.

Bezpečnostní údaje o nežádoucích účincích z klinických studií prokazují velmi často pozorované možné či pravděpodobně související nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 dle NCI v třídách systémových orgánů dle databáze MedDRA: poruchy krve a lymfatického systému, gastrointestinální poruchy, poruchy kůže a podkožní tkáň.

U 145 pacientů léčených kombinací trihydrátu irinotekan-hydrochloridu a 5FU/FA v dvoutýdenním režimu doporučenou dávkou přípravku trihydrátu irinotekan-hydrochloridu 180 mg/m<sup>2</sup> byly pozorovány následující nežádoucí účinky hodnocené jako možné či pravděpodobně související s podáním trihydrátu irinotekan-hydrochloridu.

<b>Nežádoucí účinky hlášené při kombinované terapii trihydrátem irinotekan-hydrochloridu (180 mg/m<sup>2</sup> v dvoutýdenním režimu)</b>		
<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Preferovaný termín</b>
Infekce a infestace	Časté	Infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie Neutropenie Anémie
	Časté	Febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Cholinergní syndrom Průjem # Zvracení# Nauzea#
	Časté	Bolest břicha Zácpa##
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Alopecie (reverzibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Zánět sliznice Astenie
	Časté	Pyrexie
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšené transaminázy (ALT a AST) Zvýšený bilirubin Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
	Velmi vzácné	Zvýšená amyláza a lipáza

### **Popis vybraných nežádoucích účinků (kombinovaná terapie)**

#**Těžký průjem** se vyskytl u 13,1 % pacientů, kteří striktně dodržovali doporučení ke zvládnutí průjmu. Těžký průjem se vyskytl v 3,9 % cyklů.

Byla pozorována nižší četnost silné **nauzey a zvracení** (2,1 % resp. 2,8 % pacientů).

##**Obstipace** v důsledku podání trihydrátu irinotekan-hydrochloridu a/nebo loperamidu byla pozorována u 3,4 % pacientů.

**Neutropenie** byla popsána u 82,5 % pacientů, z toho těžká (počet neutrofilů  $<0,5 \times 10^9/l$ ) u 9,8 % pacientů. V 67,3 % z hodnotitelných cyklů došlo k poklesu počtu neutrofilů na hodnoty  $<1 \times 10^9/l$  včetně 2,7 % s počtem neutrofilů  $<0,5 \times 10^9/l$ . K plné úpravě obvykle došlo mezi 7. a 8. dnem.

**Febrilní neutropenie** byla popsána u 3,4 % pacientů a v 0,9 % cyklů.

**Infekce** K infekčním komplikacím došlo u přibližně 2 % pacientů (v 0,5 % cyklů) a u 2,1 % pacientů (0,5 % cyklů) byly tyto komplikace spojeny s těžkou neutropenií. V jednom případě vedly k úmrtí.

**Anémie** byla uváděna u 97,2 % pacientů (2,1 % s hodnotou hemoglobinu  $<80$  g/l).

**Trombocytopenie** ( $<100 \times 10^9/l$ ) byla zjištěna u 32,6 % pacientů a v 21,8 % cyklů. Těžká trombocytopenie (počet trombocytů  $<50 \times 10^9/l$ ) nebyla zaznamenána.

### **Akutní cholinergní syndrom**

Těžký krátkodobý akutní cholinergní syndrom byl pozorován u 1,4 % pacientů léčených kombinovaným režimem.

**Těžká astenie** se objevila u 6,2 % pacientů léčených v kombinovaném režimu. Příčinná souvislost s podáváním trihydrátu irinotekan-hydrochloridu nebyla jasně prokázána.

**Pyrexie bez průkazu** infekce nebo průvodní těžké neutropenie se vyskytla u 6,2 % pacientů léčených v kombinovaném režimu.

#### **Vyšetření**

Byl pozorován přechodný vzestup (stupeň 1 a 2) AST u 15 %, ALT u 11 %, alkalické fosfatázy u 11 % nebo bilirubinu u 10 % u pacientů bez známek progredujících jaterních metastáz. Přechodný vzestup hodnocený stupněm 3 byl pozorován v 0 %, 0 %, 0 % a 1 % pacientů. Stupeň 4 se nevyskytl. Velmi vzácně bylo hlášeno zvýšení amylázy a/nebo lipázy.

Byly hlášeny vzácné případy hypokalemie a hyponatremie, které většinou souvisejí s průjmem a zvracením.

#### **JINÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY HLÁŠENÉ V KLINICKÝCH STUDIÍCH S TÝDENNÍM REŽIMEM TRIHYDRÁTU IRINOTEKAN-HYDROCHLORIDU**

V klinických studiích s irinotekanem byly hlášeny následující další nežádoucí účinky související s léčivým přípravkem: bolest, sepse, rektální porucha, gastrointestinální kandidy, hypomagnezemie, vyrážka, kožní příznaky, abnormální chůze, zmatenost, bolest hlavy, synkopa, zrudnutí, bradykardie, infekce močových cest, bolest prsu, zvýšená GMT, extravazace a syndrom nádorového rozpadu, kardiovaskulární poruchy (angina pectoris, srdeční zástava, infarkt myokardu, ischemie myokardu, periferní cévní porucha, cévní porucha) a tromboembolické příhody (arteriální trombóza, mozkový infarkt, cévní mozková příhoda, hluboká tromboflebitida, embolus v dolní končetině, plicní embolie, tromboflebitida, trombóza a náhlá smrt). (Viz bod 4.4.)

#### **SLEDOVÁNÍ PO UVEDENÍ PŘÍPRAVKU NA TRH**

Frekvence ze sledování po uvedení přípravku na trh nejsou známy (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Preferovaný termín</b>
Infekce a infestace	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pseudomembranózní kolitida prokázaná bakteriologicky (<i>Clostridium difficile</i>)</li><li>• Sepse</li><li>• Mykotické infekce<sup>a</sup></li><li>• Virové infekce<sup>b</sup></li></ul>
Poruchy krve a lymfatického systému	<ul style="list-style-type: none"><li>• Periferní trombocytopenie s protilátkami proti trombocytům</li></ul>
Poruchy imunitního systému	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypesenzitivní reakce</li><li>• Anafylaktická reakce</li></ul>
Poruchy metabolismu a výživy	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dehydratace (v důsledku průjmu a zvracení)</li><li>• Hypovolemie</li></ul>
Poruchy nervového systému	<ul style="list-style-type: none"><li>• Porucha řeči obecně přechodné povahy, v některých případech byla tato příhoda připisována cholinergnímu syndromu pozorovanému v průběhu nebo krátce po infuzi irinotekanu</li><li>• Parestezie</li><li>• Mimovolní svalové spasmy</li></ul>
Srdeční poruchy	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypertenze (v průběhu nebo po infuzi)</li><li>• Oběhové selhání*</li></ul>
Cévní poruchy	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypotenze*</li></ul>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<ul style="list-style-type: none"><li>• Intersticiální plicní onemocnění projevující se jako plicní infiltráty není během léčby irinotekanem časté; byly hlášeny časně příznaky jako dyspnoe (viz bod 4.4).</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe (viz bod 4.4)</li> <li>• Škytavka</li> </ul>
Gastrointestinální poruchy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Střevní obstrukce</li> <li>• Ileus: byly rovněž hlášeny případy ileu bez předchozí kolitidy</li> <li>• Megakolon</li> <li>• Krvácení do zažívacího ústrojí</li> <li>• Kolitida; v některých případech byla kolitida zkomplikována výskytem vředů, krvácení, ileu nebo infekce.</li> <li>• Tyflitida</li> <li>• Ischemická kolitida</li> <li>• Ulcerózní kolitida</li> <li>• Symptomatické nebo asymptomatické zvýšené pankreatické enzymy</li> <li>• Střevní perforace</li> </ul>
Poruchy jater a žlučových cest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Steatohepatitida</li> <li>• Steatóza jater</li> </ul>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kožní reakce</li> </ul>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Svalové kontrakce nebo křeče</li> </ul>
Poruchy ledvin a močových cest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porucha funkce ledvin a akutní renální selhání obvykle u pacientů, kteří byli infikováni a/nebo u nichž došlo k depleci objemu v důsledku těžkých gastrointestinálních toxicit*.</li> <li>• Renální insuficience*</li> </ul>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakce v místě infuze</li> </ul>
Vyšetření	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amyláza v krvi zvýšená</li> <li>• Lipáza zvýšená</li> <li>• Hypokalemie</li> <li>• Hyponatremie většinou související s průjemem a zvracením</li> <li>• Zvýšení hladin transamináz v séru (tj. AST a ALT) při absenci progresivních jaterních metastáz byly hlášeny velmi vzácně.</li> </ul>

\* U nemocných, u kterých se v souvislosti s průjmy a/nebo zvracením či sepsí vyskytla dehydratace, byly vzácně pozorovány renální insuficience, hypotenze nebo oběhové selhání.

<sup>a</sup> např. pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii*, bronchopulmonální aspergilóza, systémová kandidóza.

<sup>b</sup> např. herpes zoster, chřipka, reaktivace hepatitidy B, kolitida způsobená cytomegalovirem.

#### 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**

### Příznaky

Bylo hlášeno předávkování dávkou přibližně dvojnásobnou, než je dávka doporučená, což může být fatální. Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky byly těžká neutropenie a těžký průjem.

### Léčba

Pro irinotekan není známo antidotum. Je nutná maximální podpůrná péče k prevenci dehydratace při průjmu a léčba infekčních komplikací.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01CE02.

### Mechanismus účinku

#### ***Experimentální údaje***

Irinotekan je semisyntetický derivát kamptothečinu. Jedná se o protinádorové chemoterapeutikum působící jako specifický inhibitor DNA topoizomerázy I. Je metabolizován karboxylesterázou ve většině tkání na SN-38, který jak se ukázalo, je ve srovnání s irinotekanem mnohem účinnější v purifikované topoizomeráze I a mnohem cytotoxičtější než irinotekan vůči několika liniím myších a lidských nádorových buněk. Inhibice DNA topoizomerázy I irinotekanem nebo SN-38 vede k poruchám na jednotlivých řetzcích DNA, které vedou k blokáde replikace DNA a jsou zodpovědné za cytotoxicitu. Zjistilo se, že cytotoxická aktivita je závislá na čase a je specifická pro S fázi.

*In vitro* nejsou irinotekan a SN-38 signifikantně rozeznávány P-glykoproteinem MDR a vykazují cytotoxické účinky i proti buněčným liniím rezistentním na doxorubicin a vinblastin.

Irinotekan má navíc *in vivo* širokou protinádorovou aktivitu proti myším modelům tumorů (P03 duktální adenokarcinom slinivky, MA16/C adenokarcinom mléčné žlázy, C38 a C51 adenokarcinom tlustého střeva) a proti lidským heterogenním transplantátům (Co-4 adenokarcinom tlustého střeva, Mx-1 adenokarcinom mléčné žlázy, ST-15 a SC-16 adenokarcinom žaludku). Irinotekan je také účinný vůči tumorům s expresí P-glykoproteinu MDR (leukemie P388 rezistentní na vinkristin a doxorubicin).

Kromě protinádorové aktivity je nejvýznamnějším farmakologickým účinkem irinotekanu inhibice acetylcholinesterázy.

### ***Klinické údaje***

#### **V kombinované léčbě v první linii u metastazujícího kolorektálního karcinomu:**

#### **V kombinované léčbě s kyselinou folinovou a fluoruracilem**

Do klinické studie fáze III bylo zařazeno 385 dříve neléčených nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli léčeni buď ve dvoutýdenním režimu (viz bod 4.2) nebo v týdenním režimu. Ve dvoutýdenním léčebném režimu byl v den 1 podán trihydrát irinotekan-hydrochloridu v dávce 180 mg/m<sup>2</sup> každé 2 týdny a poté následovala týž den infuze s kyselinou folinovou (200 mg/m<sup>2</sup> ve dvouhodinové intravenózní infuzi) a fluoruracilem (400 mg/m<sup>2</sup> jako intravenózní bolus a dále 600 mg/m<sup>2</sup> ve 22 hodin trvající intravenózní infuzi). Následující den (den 2) byla podána stejná dávka kyseliny folinové a fluoruracilu ve stejných dávkách schématu. V týdenním léčebném režimu byl podáván trihydrát irinotekan-hydrochloridu v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> a následně infuze kyseliny folinové (500 mg/m<sup>2</sup> formou dvouhodinové intravenózní infuze) a poté fluoruracil (2300 mg/m<sup>2</sup> ve 24hodinové intravenózní infuzi) po dobu 6 týdnů.

V kombinované léčbě byly použity dva různé léčebné režimy, jak bylo výše uvedeno, a účinnost irinotekanu byla hodnocena u 198 léčených pacientů.

	Kombinované režimy (n = 198)		Týdenní schéma (n = 50)		Schéma každé 2 týdny (n = 148)	
	Trihydrát irinotekan-hydrochloridu +5FU/FA	5FU/FA	Trihydrát irinotekan hydrochloridu +5FU/FA	5FU/FA	Trihydrát irinotekan hydrochloridu +5FU/FA	5FU/FA
Procento odpovědí (%)	40,8*	23,1*	51, 2*	28,6*	37,5*	21,6*
hodnota p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Střední doba dogrese (měsíce)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
hodnota p	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Střední doba trvání odpovědi (měsíce)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
hodnota p	NS		p = 0,043		NS	
Střední doba trvání odpovědi a stabilizace (měsíce)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
hodnota p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Střední doba do selhání léčby (měsíce)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
hodnota p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Střední doba přežití (měsíce)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
hodnota p	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU: fluoruracil

FA: kyselina folinová

NS: nesignifikantní

\*: Analýza populace dle protokolu

Při použití týdenního režimu byl pozorován těžký průjem u 44,4 % pacientů léčených kombinací irinotekan + 5FU/FA oproti 25,6 % při léčbě samotnou kombinací 5FU/FA.

Incidence těžké neutropenie ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) byla 5,8 % při kombinaci irinotekan + 5FU/FA a 2,4 % při léčbě samotnou kombinací 5FU/FA.

Střední doba do trvalého zhoršení celkového stavu byla výrazně delší ve skupině léčených irinotekanem oproti skupině léčených samotnou kombinací 5FU/FA ( $p = 0,046$ ).

V této studii fáze III byla hodnocena kvalita života za použití dotazníku EORTC-QLQ30. Doba do trvalého zhoršení byla delší ve skupině s irinotekanem. Zhodnocení poměru celkový zdravotní stav/kvalita života bylo mírně (i když nesignifikantně) lepší ve skupině s irinotekanem, což potvrzuje, že irinotekan v kombinovaném režimu je efektivní, aniž by negativně ovlivnil kvalitu života.

### **V kombinované léčbě s bevacizumabem:**



AVF2107g: randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie III. fáze s účinnou léčbou jako kontrolou, hodnotící působení bevacizumabu v kombinaci s irinotekanem/5FU/FA jako léčby první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo konečníku. Přidání bevacizumabu ke kombinaci irinotekan/5FU/FA vedlo ke statisticky významnému prodloužení celkové doby přežití. Klinický přínos, měřeno celkovým přežitím, byl zaznamenán u všech specifikovaných podskupin pacientů, včetně těch rozdělených podle věku, pohlaví, stupně ovlivnění běžných denních aktivit, závažnosti onemocnění, místa výskytu primárního nádoru, počtu zasažených orgánů a délky trvání metastazujícího onemocnění. Viz rovněž souhrn údajů o přípravku pro bevacizumab. Údaje o účinnosti získané ve studii AVF2107g jsou shrnuty v následující tabulce:

	AVF2107g	
	Rameno 1 trihydrát irinotekan-hydrochloridu /5FU/FA placebo	Rameno 2 trihydrát irinotekan-hydrochloridu /5FU/FA bevacizumab <sup>a</sup>
Počet pacientů	411	402
Celková doba přežití		
Medián času (měsíce)	15,6	20,3
95% interval spolehlivosti	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Poměr rizika <sup>b</sup>		0,660
Hodnota p		0,00004
Doba přežití bez progresce		
Medián času (měsíce)	6,2	10,6
Poměr rizika		0,54
Hodnota p		<0,0001
Poměr celkové odpovědi		
Poměr (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Hodnota p		0,0036
Trvání odpovědi		
Medián času (měsíce)	7,1	10,4
25–75 percentil (měsíce)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup>5 mg/kg každé 2 týdny.

<sup>b</sup>Vztahující se ke kontrolní skupině.

#### **V kombinované léčbě s cetuximabem:**

EMR 62 202-013: Tato randomizovaná klinická studie zahrnovala pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kterým nebyla podána předchozí léčba pro metastazující onemocnění a srovnávala kombinované podání cetuximabu a irinotekanu s infuzním fluoruracilem/kyselinou folinovou (5FU/FA) (599 pacientů) se stejnou chemoterapií podanou samostatně (599 pacientů). Podíl pacientů s tumorem vykazujícím gen KRAS divokého typu na celkové populaci pacientů s hodnotitelným stavem genu KRAS byl 64 %.

Údaje o účinnosti získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

	Celková populace	Populace s KRAS divokého typu

Proměnná/statistika	Cetuximab plus FOLFIRI (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Cetuximab plus FOLFIRI (n=172)	FOLFIRI (n=176)
<b>ORR</b>				
% (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				
Míra rizik (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 infuzní 5FU/FA

ORR = četnost objektivní odpovědi (pacienti s kompletní nebo částečnou odpovědí)

PFS = přežití do progresse

### **V kombinované léčbě s kapecitabinem**

Data získaná z randomizované, kontrolované klinické studie fáze III (CAIRO) podporují podání kapecitabinu v počáteční dávce 1000 mg/m<sup>2</sup> po dobu 2 týdnů, a to každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem v první linii u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Bylo randomizováno 820 pacientů, kterým byla podána buď sekvenční léčba (n=410) nebo kombinovaná léčba (n=410). Sekvenční léčba sestávala z kapecitabinu v první linii (1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně po dobu 14 dní), irinotekanu v druhé linii (350 mg/m<sup>2</sup> 1. den) a kombinaci kapecitabinu (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně po dobu 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m<sup>2</sup> 1. den) ve třetí linii léčby. Kombinovaná léčba sestávala z kapecitabinu (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně po dobu 14 dní) v kombinaci s irinotekanem (250 mg/m<sup>2</sup> 1. den) (XELIRI) v první linii a z kapecitabinu (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně po dobu 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m<sup>2</sup> 1. den) ve druhé linii. Všechny léčebné cykly byly aplikovány v třítydenních intervalech. Střední doba přežití do progresse u populace pacientů "intent-to-treat" byla u léčby v 1. linii 5,8 měsíců (95% CI, 5,1 -6,2 měsíců) pro kapecitabin v monoterapii a 7,8 měsíců (95%CI, 7,0-8,3 měsíců) pro XELIRI (p=0,0002).

Data získaná v rámci průběžné analýzy multicentrické, randomizované, kontrolované klinické studie fáze II (AIO KRK 0604) podporují podání kapecitabinu v počáteční dávce 800 mg/m<sup>2</sup> po dobu 2 týdnů, a to každé 3 týdny v kombinaci s irinotekanem a bevacizumabem v první linii léčby pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Bylo randomizováno 115 pacientů do skupiny léčené kapecitabinem v kombinaci s irinotekanem (XELIRI) a bevacizumabem: kapecitabin (800 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně po dobu 2 týdnů s následující 7denní přestávkou), irinotekan (200 mg/m<sup>2</sup> jako 30minutová infuze 1. den každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg jako 30 až 90minutová infuze 1. den každé 3 týdny); a 118 pacientů bylo randomizováno do skupiny léčené kapecitabinem kombinovaným s oxaliplatinou a bevacizumabem: kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně po dobu 2 týdnů následovaných 7denní přestávkou), oxaliplatinou (130 mg/m<sup>2</sup> jako 2hodinová infuze 1. den každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg jako 30 až 90minutová infuze 1. den každé 3 týdny). Přežití 6 měsíců bez progresse u populace "intent-to-treat" bylo 80 % (XELIRI s bevacizumabem) versus 74 % (XELOX s bevacizumabem). Poměr zastoupení celkové odpovědi (úplná a částečná odpověď) byl 45 % (XELOX s bevacizumabem) versus 47 % (XELIRI s bevacizumabem).

### **V monoterapii v druhé linii v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu**

Do klinických studií fáze II/III bylo zařazeno více než 980 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem v třítydenním dávkovacím režimu, u kterých selhala předchozí terapie s fluoruracilem. Účinnost irinotekanu byla hodnocena u 765 pacientů s dokumentovanou progresí při terapii 5FU v době zařazení do studie.

Fáze III
----------

	trihydrát irinotekan-hydrochloridu versus podpůrná léčba			trihydrát irinotekan-hydrochloridu versus 5FU		
	Trihydrát irinotekan-hydrochloridu n = 183	Podpůrná léčba n = 90	Hodnoty p	Trihydrát irinotekan-hydrochloridu n = 127	5FU n = 129	Hodnoty p
Přežití 6 měsíců bez progresu (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p = 0,03
Přežití 12 měsíců (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Střední doba přežití (měsíce)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: nelze aplikovat

\*: statisticky významný rozdíl

Do klinických studií fáze II bylo zařazeno 455 pacientů, kteří byli léčeni v třítydenním dávkovacím režimu. Přežití 6 měsíců bez známek progresu bylo 30 % a střední doba přežití 9 měsíců. Střední doba do progresu onemocnění byla 18 týdnů.

Kromě toho byly provedeny nekomparativní studie fáze II, v nichž bylo léčeno 304 nemocných dávkou 125 mg/m<sup>2</sup> v 90minutové infuzi 1x týdně po 4 týdny s následnou pauzou 2 týdny. V těchto studiích byla střední doba do progresu 17 týdnů a střední doba přežití 10 měsíců. U 193 nemocných léčených v týdním režimu dávkami od 125 mg/m<sup>2</sup> byl pozorován obdobný bezpečnostní profil jako u třítydenního schématu. Střední doba do výskytu první průjemové stolice byla 11 dní.

### **V kombinované léčbě s cetuximabem po selhání předchozí cytotoxické léčby zahrnující irinotekan**

Účinek kombinace cetuximabu s irinotekanem byl hodnocen ve dvou klinických studiích. Celkem 356 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, u kterých došlo v poslední době k selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan a jejichž minimální hodnota výkonnostního stavu podle Karnofského byla 60, ale u většiny z nich byla hodnota  $\geq 80$ , dostalo kombinovanou léčbu.

EMR 62 202-007: Tato randomizovaná klinická studie srovnávala kombinované podání cetuximabu a irinotekanu (218 pacientů) s cetuximabem v monoterapii (111 pacientů).

IMCL CP02-9923: tato otevřená klinická studie s jednou větví sledovala kombinovanou léčbu u 138 pacientů.

Údaje o účinnosti získané v těchto studiích jsou shrnuty v následující tabulce:

Klinická studie	n	ORR		DCR		PFS (měsíce)		OS (měsíce)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Střední hodnota	95% CI	Střední hodnota	95% CI
<b>Cetuximab + irinotekan</b>									
EMR 62 202007	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
<b>Cetuximab</b>									
EMR 62 202007	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 = četnost kontroly onemocnění (pacienti s kompletní odpovědí, částečnou odpovědí nebo stabilním onemocněním po dobu nejméně 6 týdnů)

ORR = četnost objektivní odpovědi (pacienti s kompletní nebo částečnou odpovědí)

OS = celková doba přežití

PFS = přežití do progresu.

Účinnost kombinované léčby cetuximabem s irinotekanem byla vyšší než u cetuximabu v monoterapii z hlediska četnosti objektivní odpovědi (ORR), četnosti kontroly onemocnění (DCR) a přežití do progresu (PFS). V randomizované klinické studii nebyly prokázány žádné účinky na hodnotu celkového přežití (poměr rizika 0,91;  $p = 0,48$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorbce

Průměrné hodnoty vrcholu koncentrací irinotekanu a SN-38 dosažené na konci infuze s doporučenou dávkou 350 mg/m<sup>2</sup> byly 7,7 µg/ml, resp. 56 ng/ml a průměrná hodnota plochy pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) byla 34 µg.h/ml, resp. 451 ng.h/ml. U SN-38 byla zjištěna vysoká interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů.

### Distribuce

Ve studii fáze I se 60 nemocnými a dávkovým režimem 100 až 750 mg/m<sup>2</sup> ve 30minutové infuzi každé 3 týdny byla u irinotekanu prokázána objemová distribuce v ustáleném stavu ( $V_{ss}$ ) 157 l/m<sup>2</sup>. Plazmatická vazba na bílkoviny byla *in vitro* přibližně 65 % u irinotekanu a 95 % u SN-38.

### Biotransformace

Studie hmotnostní rovnováhy a metabolismu se <sup>14</sup>C značenou látkou prokázaly, že více než 50 % intravenózně podané dávky irinotekanu je vyloučeno v nezměněné podobě, 33 % ve stolici zejména prostřednictvím žluči a 22 % v moči.

Dvě metabolické cesty zahrnují každá nejméně 12 % dávky:

- Hydrolýza karboxylesterázou na aktivní metabolit SN-38, který je eliminován zejména glukuronidací a dále vylučován žlučí a ledvinami (méně než 0,5 % dávky irinotekanu). SN-38-glukuronid je pravděpodobně následně hydrolyzován ve střevu.
- Enzymatická oxidace závislá na cytochromu P450 3A vede k otevření vnějšího piperidinového prstence s formací APC (derivát kyseliny aminopentanové) a NPC (primární derivát aminu) (viz bod 4.5).

Nezměněný irinotekan je v plazmě zastoupen nejvíce, následuje APC, SN-38-glukuronid a SN-38. Významnou cytotoxickou aktivitu má pouze SN-38.

### Eliminace

V klinické studii fáze I se 60 pacienti s dávkovacím režimem 30minutové nitrožilní infuze 100 až 750 mg/m<sup>2</sup> vždy jednou za tři týdny měl irinotekan dvoufázový nebo třífázový eliminační profil. Průměrná plazmatická clearance byla 15 l/h/m<sup>2</sup>. Průměrný plazmatický poločas první fáze třífázového modelu byl 12 minut, druhé fáze 2,5 hodiny a poločas poslední fáze 14,2 hodiny. SN-38 vykazoval dvoufázový eliminační profil s průměrným eliminačním poločasem poslední fáze 13,8 hodin.

Clearance irinotekanu klesá asi o 40 % u nemocných s bilirubinemií mezi 1,5 a 3násobkem horní hranice normálního rozmezí. U těchto nemocných vede dávka irinotekanu 200 mg/m<sup>2</sup> k plazmatické expozici srovnatelné s expozicí pozorované při dávce 350 mg/m<sup>2</sup> u nemocných karcinomem a s normálními parametry jaterních funkcí.

### Linearita/nelinearita

Populační farmakokinetická analýza irinotekanu byla provedena u 148 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem léčených podle různých režimů a různými dávkami ve fázi II klinických studií. Farmakokinetické parametry odhadnuté pro tříkompartmentový model byly podobné těm, jež byly pozorovány ve fázi I klinických studií. Všechny studie ukázaly, že expozice irinotekanu (CPT-11) a SN-38 stoupají proporcionálně s podanou dávkou CPT-11; jejich farmakokinetika nezávisí na počtu předchozích cyklů a na dávkovém schématu.

### **Farmakokinetická/farmakodynamická data**

Stupeň hlavních toxických reakcí vázaných na irinotekan (tj. leukopenie, neutropenie a průjem) je vázán k expozici (AUC) mateřské látky a metabolitu SN-38. Byla zjištěna signifikantní korelace mezi hematologickou toxicitou (pokles leukocytů a neutrofilů na nejnižší hodnotu) nebo intenzitou průjmu a hodnotami AUC irinotekanu a metabolitu SN-38 při monoterapii.

### Pacienti se sníženou aktivitou UGT1A1

Uridindifosfát glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1) se podílí na metabolické deaktivaci SN-38, aktivního metabolitu irinotekanu na neaktivní glukuronid SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 je vysoce polymorfní, což má za následek různou interindividuální metabolickou kapacitu. Nejlépe charakterizované genetické varianty UGT1A1 jsou UGT1A1\*28 a UGT1A1\*6. Tyto varianty a další vrozené deficity exprese UGT1A1 (jako je Gilbertův syndrom a Criglerův-Najjarův syndrom) jsou spojeny se sníženou aktivitou tohoto enzymu.

Pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory UGT1A1 (např. homozygoti pro varianty UGT1A1\*28 nebo \*6), jsou po podání irinotekanu v důsledku akumulace SN-38 vystaveni zvýšenému riziku závažných nežádoucích účinků, jako je neutropenie a průjem. Podle údajů z několika metaanalýz je riziko vyšší u pacientů užívajících irinotekan v dávkách >180 mg/m<sup>2</sup> (viz bod 4.4).

K identifikaci pacientů se zvýšeným rizikem výskytu těžké neutropenie a průjmu lze použít genotypizaci UGT1A1. Homozygoti UGT1A1\*28 se vyskytují s frekvencí 8-20 % v evropské, africké, blízkovýchodní a latinskoamerické populaci. Varianta \*6 v těchto populacích téměř chybí. V populaci východní Asie je frekvence \*28/\*28 asi 1-4 %, \*6/\*28 se vyskytuje v 3-8 % a \*6/\*6 v 2-6 %. V populaci střední a jižní Asie se frekvence \*28/\*28 pohybuje kolem 17 %, \*6/\*28 se vyskytuje ve 4 % a \*6/\*6 v 0,2 %.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Irinotekan a SN-38 prokázaly *in vitro* mutagenní aktivitu při testu chromozomální aberace na buňkách čínskému křečička (CHO), stejně jako při mikronukleovém testu u myši *in vivo*.

Při Amesově testu nebyl ale mutagenní potenciál prokázán.

U potkanů léčených jednou týdně po dobu 13 týdnů maximální dávkou 150 mg/m<sup>2</sup> (což představuje méně než polovinu doporučené dávky u člověka) nebyly v období 91 týdnů po ukončení terapie pozorovány žádné tumory vázané na terapii.

Studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podání irinotekanu byly provedeny u myší, potkanů a psů. Hlavní toxické účinky se týkaly krvetvorného a lymfatického systému. U psů byl popsán i opožděný průjem spojený s atrofií a fokální nekrózou střevní sliznice. U psů docházelo i k alopecii.

Závažnost těchto nežádoucích účinků byla vázaná na dávku a účinky byly reverzibilní.

### Reprodukce

Irinotekan měl teratogenní účinky u potkanů a králíků v dávkách nižších než léčebná dávka pro člověka. U potkanů prokazovala mláďata s vnějšími abnormalitami narozená léčeným zvířatům snížení fertility. Tento účinek nebyl pozorován u morfologicky normálních mláďat. U březích potkanů bylo pozorováno snížení hmotnosti placenty a u mláďat snížení životaschopnosti plodu a zvýšení behaviorálních abnormalit.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sorbitol (E 420), kyselina mléčná, hydroxid sodný a kyselina chlorovodíková (k úpravě pH), voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Irinotecan Pharmagen nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6 (viz rovněž bod 4.2).

### **6.3 Doba použitelnosti**

*Neotevřené lahvičky*

3 roky.

*Otevřené lahvičky*

Obsah lahvičky se musí použít ihned po prvním otevření lahvičky.

*Po naředění*

Chemická a fyzikální stabilita léčivého přípravku po naředění v doporučených roztocích pro přípravu infuze (viz bod 6.6) před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 30 °C a na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud metody otevření a naředění nevyklučují riziko mikrobiální kontaminace, se má přípravek použít okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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

Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. Podmínky uchovávání naředěného přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hnědá lahvička ze skla třídy I, bromobutylová zátka a kovový (hliníkový) odtrhovací uzávěr (flip-off) s polypropylenovým krytem. Lahvička je balena s ochranným plastovým přebalem nebo bez něj.

#### *Velikosti balení*

Lahvička 1 x 2 ml

Lahvička 1 x 5 ml

Lahvička 1x 15 ml

Lahvička 1 x 25 ml

Lahvička 5 x 5 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

### *Zacházení s přípravkem*

Jako u jiných protinádorových léčivých přípravků je třeba při přípravě i manipulaci s přípravkem Irinotecan Pharmagen zvýšená opatrnost. Ředění musí provádět školený personál za aseptických podmínek v určeném prostoru. Je třeba učinit opatření k zabránění kontaktu s kůží a sliznicemi.

### *Pokyny pro ředění*

Irinotecan Pharmagen je určený pro intravenózní infuzi pouze po naředění před podáním v doporučených roztocích pro přípravu infuze, a to buď v 0,9% fyziologickém roztoku nebo 5% roztoku glukózy.

Za aseptických podmínek kalibrovanou injekční stříkačkou odeberte z lahvičky požadovaný objem roztoku přípravku Irinotecan Pharmagen a vstříkněte do 250ml infuzního vaku nebo lahve. Roztok důkladně promíchejte otáčením v ruce.

Pokud je pozorován v lahvičce nebo po naředění precipitát, je nutno přípravek zlikvidovat podle standardních procedur pro cytotoxické látky.

### *Pokyny pro ochranu při přípravě infuzního roztoku Irinotecanu Pharmagen*

- Je třeba využít ochrannou komoru a nosit ochranné rukavice a oděv. Jestliže není k dispozici ochranná komora, potom je třeba nosit ochrannou ústní masku a ochranné brýle.
- Otevřené obaly, jako jsou lahvičky a infuzní lahve a použité kanyly, stříkačky, katétry, hadičky a zbytky cytostatik, je třeba považovat za nebezpečný odpad, který musí být zlikvidován podle místních směrnic pro zacházení s NEBEZPEČNÝM ODPADEM.
- V případě rozlití dodržujte tyto pokyny:
  - je nutno nosit ochranný oděv
  - veškeré rozbité sklo je nutno sebrat a vhodit do nádoby pro NEBEZPEČNÝ ODPAD
  - kontaminované povrchy je třeba řádně opláchnout velkým množstvím studené vody
  - opláchnuté povrchy se musí pečlivě osušit a materiál použitý k osušení je třeba zlikvidovat jako NEBEZPEČNÝ ODPAD.
- Dojde-li ke kontaktu kůže s přípravkem Irinotecan Pharmagen, opláchněte ji dostatečným množstvím tekoucí vody a potom ji umyjte mýdlem a vodou. Dojde-li ke kontaktu se sliznicemi, umyjte postiženou oblast důkladně vodou. V případě jakýchkoliv zdravotních obtíží kontaktujte lékaře.
- Dojde-li ke kontaktu přípravku Irinotecan Pharmagen s očima, důkladně oči vypláchněte velkým množstvím vody. Kontaktujte ihned očního lékaře.

### *Likvidace materiálu*

Veškerý materiál použitý pro přípravu, podávání a ten, který přijde jiným způsobem do kontaktu s irinotekanem, je třeba zlikvidovat podle místních směrnic pro zacházení s cytotoxickými látkami.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

PHARMAGEN CZ s.r.o., Reinerova 1712/9, 163 00 Praha 6 - Řepy, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/293/14-C

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

Datum první registrace: 27. 8. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 10. 2020

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 1. 2022