

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje 20 mg trihydrát irinotekánium-chloridu, čo zodpovedá 17,33 mg/ml irinotekánu.

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 40 mg trihydrát irinotekánium-chloridu (40 mg/2 ml).

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg trihydrát irinotekánium-chloridu (100 mg/5 ml).

Každá 15 ml injekčná liekovka obsahuje 300 mg trihydrát irinotekánium-chloridu (300 mg/15 ml).

Každá 25 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg trihydrát irinotekánium-chloridu (500 mg/25 ml).

Každá 50 ml injekčná liekovka obsahuje 1000 mg trihydrát irinotekánium-chloridu (1000 mg/50 ml).

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml obsahuje 45 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Svetložltý číry roztok prakticky bez častíc. pH v rozmedzí približne 3,0 až 3,8 a osmolalita v rozmedzí približne od 270 do 330 mOsmol/kg.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým kolorektálnym karcinómom:

- v kombinácii s 5-fluóruracilom a kyselinou folínovou u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie pokročilého ochorenia,
- v monoterapii u pacientov, ktorí neboli úspešne liečení zavedeným liečebným režimom s 5-fluóruracilom.

Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok v kombinácii s cetuximabom je indikovaný na liečbu pacientov s receptorom pre epidermálny rastový faktor (EGFR) – exprimujúceho metastatického kolorektálneho karcinómu s génom RAS divokého typu, ktorí neboli predtým liečení na metastatické ochorenie alebo u ktorých došlo k zlyhaniu cytotoxickej liečby obsahujúcej irinotekán. (pozri časť 5.1)

Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok v kombinácii s 5-fluóruracilom, kyselinou folínovou a bevacizumabom je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom hrubého čreva alebo konečníka v prvej línii.

Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok v kombinácii s kapecitabínom s bevacizumabom alebo bez neho je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom v prvej línii.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

Len pre dospelých. Koncentrát na infúzny roztok irinotekánu sa podáva do periférnej alebo centrálnej žily.

### **Odporúčané dávkovanie:**

#### V monoterapii (pre pacientov, ktorí už boli liečení):

Odporúčaná dávka lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml infúzneho koncentrát je 350 mg/m<sup>2</sup> podávaná vo forme intravenózneho infúzie v priebehu 30 až 90 minút každé tri týždne (pozri časť 4.4 a 6.6).

#### V kombinovanej liečbe (pre pacientov, ktorí ešte neboli liečení):

Bezpečnosť a účinnosť lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml infúzneho koncentrát v kombinácii s 5-fluóruracilom (5FU) a kyselinou folínovou (FA) boli vyhodnotené v nasledovných dávkovacích režimoch (pozri časť 5.1):

- Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok plus 5FU/FA každé 2 týždne.

Odporúčaná dávka lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml infúzneho koncentrát je 180 mg/m<sup>2</sup> podávaná raz za 2 týždne vo forme intravenózneho infúzie v priebehu 30 až 90 minút, za ktorou nasleduje infúzia s kyselinou folínovou a 5-fluóruracilom.

Pre dávkovanie a spôsob podávania súbežne s cetuximabom, pozri informácie o tomto lieku.

Obvykle je dávka irinotekánu rovnaká, ako bola podávaná v posledných cykloch predošlého liečebného režimu s irinotekánom. Irinotekán sa nesmie podávať skôr ako 1 hodinu od ukončenia infúzie cetuximabu.

Pre dávkovanie a spôsob podávania bevacizumabu, pozri súhrn charakteristických vlastností bevacizumabu.

Pre dávkovanie a spôsob podávania kombinácie s kapecitabínom, pozri časť 5.1 a príslušné časti v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.

### **Úpravy dávkovania:**

Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok sa má podávať po náležitom zotavení zo všetkých nežiaducich účinkov na stupeň 0 alebo 1 podľa stupnice NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) a keď úplne ustúpi hnačka spojená s liečbou.

Na začiatku následnej infúzneho liečby sa dávka lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok a 5FU, ak je to vhodné, má znížiť podľa najhoršieho stupňa nežiaducich účinkov pozorovaných pred infúziou. Liečba má byť odložená o 1 až 2 týždne, aby došlo k zotaveniu z nežiaducich účinkov vzniknutých v súvislosti s liečbou.

Pri nasledovných nežiaducich účinkoch sa má dávka lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok a/alebo 5FU znížiť o 15 až 20 %:

- hematologická toxicita [neutropénia 4. stupňa, febrilná neutropénia (neutropénia 3. – 4. stupňa a horúčka 2. – 4. stupňa), trombocytopenia a leukopénia (4. stupeň)],
- nehematologická toxicita (3. – 4. stupňa).

Odporúčania na úpravy dávky cetuximabu podávaného v kombinácii s irinotekánom musia byť v súlade s informáciami o tomto lieku.

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pri nežiaducich reakciách spôsobených bevacizumabom si pozrite v SPC s obsahom bevacizumabu.

V kombinácii s kapecitabínom u pacientov vo veku 65 rokov a starších sa odporúča znížiť počiatočnú dávku kapecitabínu na 800 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne podľa súhrnu charakteristických vlastností kapecitabínu. Tiež si pozrite odporúčania pre úpravy dávky v kombinovanom režime uvedené v súhrne charakteristických vlastností kapecitabínu.

### **Trvanie liečby:**

Liečba liekom Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok má pokračovať, až kým nedôjde k objektívnej progresii ochorenia alebo k neprijateľnej toxicite.

### **Špeciálne skupiny pacientov:**

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene:

V monoterapii: U pacientov s výkonnostným stavom  $\leq 2$  sa má počiatočná dávka lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok určiť podľa hladín bilirubínu v krvi [až do 3-násobku hornej hranice normálu (ULN)]. U týchto pacientov s hyperbilirubinémiou a protrombinovým časom vyšším ako 50 % je klírens irinotekánu znížený (pozri časť 5.2), a preto je riziko hematologickej toxicity vyššie. U takejto skupiny pacientov sa má týždenne monitorovať komplexný krvný obraz.

- U pacientov s hladinami bilirubínu až do 1,5-násobku ULN je odporúčaná dávka lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok 350 mg/m<sup>2</sup>.
- U pacientov s hladinami bilirubínu v rozmedzí od 1,5 až 3-násobku hornej hranice normálu (ULN) je odporúčaná dávka lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Pacienti s hladinami bilirubínu vyššími ako 3-násobok hornej hranice normálu (ULN) sa nemajú liečiť liekom Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok (pozri časť 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí sú liečení liekom Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok v kombinovanej liečbe.

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok sa neodporúča u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keďže štúdie u tejto skupiny pacientov neboli uskutočnené. (pozri časť 4.4 a 5.2).

#### Starší pacienti:

Žiadne špecifické farmakokinetické štúdie neboli vykonané u starších pacientov. Napriek tomu sa u pacientov v tejto skupine musí dávka nastaviť opatrne, lebo častejšie dochádza k zníženiu biologických funkcií. Táto skupina pacientov si vyžaduje intenzívnejšie sledovanie (pozri časť 4.4).

### **Pediatrická populácia**

Bezpečnosť a účinnosť irinotekánu u detí neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### **Spôsob podávania**

*Opatrenia, ktoré je potrebné dodržiavať pred zaobchádzaním alebo podaním lieku*

Koncentrát na infúzny roztok irinotekánu je cytotoxický. Informácie týkajúce sa riedenia, a špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Chronické zápalové ochorenie čriev a/alebo nepriechodnosť čriev (pozri časť 4.4).
- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 lieku.
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Bilirubín > 3-násobok hornej hranice normálu (ULN) (pozri časť 4.4).
- Závažné zlyhávanie kostnej drene.
- Výkonnostný stav > 2 podľa klasifikácie WHO.
- Súbežné užívanie s ľubovníkom bodkovaným (pozri časť 4.5).
- Živé oslabené očkovacie látky (pozri časť 4.5).

Pre ďalšie kontraindikácie cetuximabu alebo bevacizumabu alebo kapecitabínu, pozri informácie o týchto liekoch.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Používanie lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok sa má obmedziť len na oddelenia špecializované na podávanie cytotoxickej chemoterapie a má sa podávať len pod dohľadom lekára vyškoleného v oblasti podávania liekov proti rakovine.

S ohľadom na typ a výskyt nežiaducich účinkov sa liek Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok predpíše len v nasledovných prípadoch po zvážení očakávaných prínosov a možných rizík liečby:

- u pacientov s rizikovým faktorom, najmä u pacientov s výkonnostným stavom = 2 podľa klasifikácie WHO.
- v niekoľkých zriedkavých prípadoch, kde sa predpokladá, že pacienti pravdepodobne nedodržia odporúčania týkajúce sa zvládnutia nežiaducich účinkov (potreba okamžitej a predĺženej liečby hnačky v kombinácii s vysokým príjmom tekutín pri výskyte neskorej hnačky). U takýchto pacientov sa odporúča prísny dohľad v rámci hospitalizácie.

Keď sa liek Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok používa v monoterapii, zvyčajne sa používa 3-týždňový dávkovací režim. Napriek tomu je možné uvažovať o týždennom dávkovacom režime (pozri časť 5.1) u pacientov, ktorých je potrebné bližšie sledovať, alebo u ktorých je osobitné riziko závažnej neutropénie.

### **Neskorá hnačka**

Pacient má byť upozornený na riziko neskorej hnačky, t. j. na to, že k hnačke môže dôjsť viac ako 24 hodín po podaní lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok a kedykoľvek pred ďalším cyklom. V monoterapii bol medián času výskytu prvej tekutej stolice 5 dní po infúzii lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok. Pacienti majú ihneď informovať svojho lekára o výskyte hnačky a musí sa začať okamžite s vhodnou liečbou.

Pacienti so zvýšeným rizikom hnačky sú tí, ktorí podstúpili v minulosti rádioterapiu brucha/panvy, tí, ktorí majú základné ochorenie hyperleukocytózu a tí, ktorí majú výkonnostný stav  $\geq 2$ , a ženy. Ak hnačka nie je správne liečená, tak môže ohroziť život, najmä ak pacient súčasne trpí neutropéniou.

Hneď ako sa objaví prvá tekutá stolica, pacient musí začať prijímať veľké množstvá tekutiny obsahujúcej elektrolyty a musí sa ihneď začať primeraná liečba hnačky. Táto liečba bude predpísaná oddelením nemocnice, kde sa liek Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok podáva. Po prepustení z nemocnice pacienti musia dostať predpísané lieky, aby sa liečba mohla začať ihneď, keď sa hnačka objaví. Okrem toho, keď/ak sa hnačka objaví, pacienti musia informovať svojho lekára alebo oddelenie, kde dostali liek Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok.

V súčasnosti odporúčaná liečba hnačky pozostáva z vysokej dávky loperamidu (4 mg prvá dávka a potom 2 mg každé 2 hodiny). Táto liečba má pokračovať 12 hodín po poslednej tekutej stolici a nesmie sa meniť. V žiadnom prípade sa nemá loperamid podávať dlhšie ako 48 hodín v týchto dávkach vzhľadom na riziko vzniku paralytického ilea, ani kratšie ako 12 hodín.

Okrem liečby hnačky sa má podávať profylaktické širokospektrálne antibiotikum v prípade, že hnačka je spojená so závažnou neutropéniou (počet neutrofilov  $< 500$  buniek/mm<sup>3</sup>).

Okrem liečby antibiotikami sa pri liečbe hnačky odporúča hospitalizácia v nasledovných prípadoch:

- hnačka spojená s horúčkou,
- závažná hnačka (vyžadujúca intravenóznú hydratáciu),
- hnačka trvajúca dlhšie ako 48 hodín po prvej vysokej dávke loperamidu.

Loperamid sa nemá podávať profylakticky ani pacientom, ktorí už mali neskorú hnačku pri podávaní lieku v predošlých cykloch.

U pacientov, ktorí mali závažnú hnačku, sa odporúča znížená dávka pre nasledujúce cykly (pozri časť 4.2).

## Hematológia

V klinických štúdiách frekvencia výskytu pri neutropénii 3. a 4. stupňa podľa stupnice NCI CTC bola výrazne vyššia u pacientov, ktorí podstúpili v minulosti ožarovanie brucha/panvy, ako u tých, ktorí nepodstúpili takéto ožarovanie. Pacienti s hladinami celkového bilirubínu v základnom sére 1,0 mg/dl alebo viac tiež mali významne vyššiu pravdepodobnosť výskytu neutropénie 3. alebo 4. stupňa v prvom cykle ako tí, ktorých hladiny bilirubínu boli nižšie ako 1,0 mg/dl.

Počas liečby liekom Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok sa odporúča týždenné sledovanie komplexného krvného obrazu. Pacienti musia vedieť o riziku neutropénie a o význame horúčky. Febrilná neutropénia (teplota  $> 38$  °C a počet neutrofilov  $\leq 1000$  buniek/mm<sup>3</sup>) sa má okamžite liečiť v nemocnici so širokospektrálnymi antibiotikami podávanými intravenózne.

U pacientov, ktorí mali závažné hematologické príhody, sa odporúča znížená dávka pre nasledujúce cykly (pozri časť 4.2).

Pacienti so závažnou hnačkou majú zvýšené riziko infekcie a hematologickej toxicity. U týchto pacientov sa musí monitorovať komplexný krvný obraz.

## Porucha funkcie pečene

Funkcia pečene sa má skontrolovať na začiatku a pred každým cyklom podávania lieku.

Týždenné monitorovanie komplexného krvného obrazu sa musí vykonávať u pacientov s hodnotami bilirubínu v rozmedzí od 1,5- do 3-násobku hornej hranice normálu (ULN) kvôli zníženému klírensu

irinotekánu (pozri časť 5.2), a teda zvýšenému riziku hematotoxicity u tejto skupiny pacientov. U pacientov s hodnotami bilirubínu > 3-násobku hornej hranice normálu (ULN) (pozri časť 4.3).

### **Nevoľnosť a vracanie**

Profylaktická liečba antiemetikami sa odporúča pred každým podávaním lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok. Nevoľnosť a vracanie boli často hlásené. Pacienti, ktorí vracajú pri neskorej hnačke, musia byť čo najskôr hospitalizovaní.

### **Akútny cholinergný syndróm**

Ak sa objaví akútny cholinergný syndróm (označovaný ako skorá hnačka a niektoré iné prejavy a príznaky ako potenie, kŕče v bruchu, myóza a nadmerné slinenie), má sa podať atropíniumsulfát (0,25 mg subkutánne), ak nie je z klinického hľadiska kontraindikovaný (pozri časť 4.8).

Tieto príznaky sa môžu pozorovať počas alebo krátko po podaní infúzie irinotekánu a považujú sa za také, ktoré súvisia s anticholinesterázovou činnosťou základnej zložky irinotekánu, a očakáva sa, že sa budú častejšie vyskytovať pri vyšších dávkach irinotekánu.

U pacientov s astmou je potrebná opatrnosť. V prípade, ak pacienti dostanú akútny a závažný cholinergný syndróm, odporúča sa profylakticky podávať atropíniumsulfát a následne podávať liek Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok.

### **Poruchy dýchania**

Počas liečby irinotekánom sa pozorovalo menej často intersticiálne ochorenie pľúc, prejavujúce sa ako pľúcne infiltráty. Intersticiálne pľúcne ochorenie môže byť smrteľné. Medzi možné rizikové faktory vzniku intersticiálneho ochorenia pľúc patria používanie pneumotoxických liekov, rádioterapia a používanie kolónie stimulujúcich faktorov.

Respiračné symptómy u pacientov s rizikovými faktormi majú byť pred a počas liečby irinotekánom starostlivo sledované.

### **Extravazácia**

Je potrebné postupovať opatrne, aby sa zabránilo extravazácii a miesto podania infúzie sa má sledovať, či sa neobjavia prejavy zápalu, keďže irinotekán je známy ako vezikancium. Ak dôjde k extravazácii, odporúča sa opláchnuť postihnuté miesto a použiť ľad.

### **Starší pacienti**

Vzhľadom na zvýšenú frekvenciu výskytu zníženia biologických funkcií, najmä funkcie pečene, u starších pacientov sa má dávka lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok určiť s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

### **Pacienti s chronickým zápalovým ochorením čriev a/alebo s nepriechnosťou čriev**

Pacienti nesmú byť liečení liekom Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok, kým sa nepriechnosť čriev neodstráni (pozri časť 4.3).

### **Pacienti s poruchou funkcie obličiek**

Bolo pozorované zvýšenie hladín kreatinínu v sére alebo dusíka močoviny v krvi. Vyskytli sa prípady akútneho zlyhania obličiek. Tieto prípady boli všeobecne pripisované komplikáciám pri infekcii alebo dehydratácii spojenej s nevoľnosťou, vracaním alebo hnačkou. Tiež boli hlásené zriedkavé prípady poruchy funkcie obličiek v dôsledku syndrómu z rozpadu nádoru.

## **Liečba ožarovaním**

Pacienti, ktorí podstúpili v minulosti ožarovanie brucha/panvy, sú vystavení zvýšenému riziku myelosupresie po podaní irinotekánu. Lekári majú byť opatrní pri liečbe pacientov s rozsiahlym predošlým ožarovaním (napr. > 25 % kostnej drene bolo ožarovaných a do 6 týždňov pred začatím liečby irinotekánom). Úprava dávkovania sa môže vzťahovať na týchto pacientov (pozri časť 4.2).

## **Poruchy srdca**

Boli pozorované ischemické srdcové príhody po liečbe irinotekánom prevažne u pacientov so základným ochorením srdca, s inými známymi rizikovými faktormi pre srdcové ochorenie, alebo pri predchádzajúcej cytotoxickej chemoterapii (pozri časť 4.8).

Následne je potrebné pacientov so známymi rizikovými faktormi starostlivo sledovať a je potrebné pokúsiť sa minimalizovať všetky modifikované rizikové faktory (napr. fajčenie, vysoký krvný tlak a hyperlipidémiu).

## **Poruchy ciev**

Irinotekán bol zriedkavo spájaný s tromboembolickými príhodami (pľúcna embólia, žilová trombóza a arteriálne tromboembolické ochorenie) u pacientov s niekoľkými rizikovými faktormi okrem základného nádoru.

## **Pacienti so zníženou aktivitou UGT1A1**

U pacientov, ktorí sú pomalými metabolizátormi UGT1A1, ako sú pacienti s Gilbertovým syndrómom (napr. homozygotní pre varianty UGT1A1\*28 alebo \*6), majú po liečbe irinotekánom zvýšené riziko vzniku závažnej neutropénie a hnačky. Toto riziko sa zvyšuje v závislosti od veľkosti dávky irinotekánu. Hoci presné zníženie veľkosti počiatočnej dávky nebolo stanovené, u pacientov, ktorí sú pomalými metabolizátormi UGT1A1, najmä u pacientov, ktorým sa podávajú dávky > 180 mg/m<sup>2</sup>, alebo u oslabených pacientov, sa má zvážiť zníženie počiatočnej dávky irinotekánu. Pri odporúčaní dávky u tejto populácie pacientov je potrebné vziať do úvahy príslušné klinické pokyny. Následné dávky sa môžu zvýšiť na základe tolerancie liečby jednotlivých pacientov. Na identifikáciu pacientov ohrozených zvýšeným rizikom vzniku závažnej neutropénie a hnačky sa môže použiť genotypizácia UGT1A1, avšak klinická využiteľnosť genotypizácie pred liečbou je neistá, pretože polymorfizmus UGT1A1 nezohľadňuje všetku toxicitu pozorovanú pri liečbe irinotekánom (pozri časť 5.2).

## **Iné**

Pozorovali sa zriedkavé prípady nedostatočnej činnosti obličiek, hypotenzie alebo zlyhania obehu u pacientov, ktorí boli dehydratovaní v súvislosti s hnačkou a/alebo vracaním, alebo mali sepsu.

Súbežné podávanie irinotekánu a silného inhibítora (napr. ketokonazol) alebo induktora CYP3A4 (napr. rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, apalutamid) môže zmeniť metabolizmus irinotekánu, a preto sa má tomuto zabrániť.

Antikoncepcia u žien vo fertilnom veku/u mužov:

Vzhľadom na možnosť genotoxicity odporúčte pacientkam vo fertilnom veku, aby počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke irinotekánu používali vysoko účinnú antikoncepciu.

Vzhľadom na možnosť genotoxicity odporúčte pacientom s partnerkami vo fertilnom veku, aby počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke irinotekánu používali účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Dojčenie

Vzhľadom na možnosť vzniku nežiaducich reakcií u dojčených detí sa má dojčenie počas liečby liekom Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok prerušiť (pozri časti 4.3 a 4.6).

*Upozornenia týkajúce sa pomocných látok:*

Tento liek obsahuje sorbitol (pozri časť 2). Sorbitol je zdrojom fruktózy. Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Dojčatá a malé deti (menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú hereditárnu intoleranciu fruktózy (HFI). Lieky (obsahujúce fruktózu) podávané intravenózne môžu byť u osôb s HFI život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii, okrem prípadov jednoznačnej klinickej indikácie, ak nie sú dostupné iné alternatívy.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na symptómy HFI pred podaním tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej liekovke, t. j. je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Kontraindikované súbežné užívanie (pozri časť 4.3)

**Ľubovník bodkovaný:** Zníženie plazmatických hladín aktívneho metabolitu irinotekánu SN-38. V malej farmakokinetickej štúdií (n = 5), v ktorej sa irinotekán v dávke 350 mg/m<sup>2</sup> podával súbežne s ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) v dávke 900 mg, sa pozoroval 42 % pokles plazmatických koncentrácií aktívneho metabolitu irinotekánu SN-38. V dôsledku toho sa ľubovník bodkovaný nemá podávať s irinotekánom.

**Živé oslabené očkovacie látky (napr. vakcína proti žltej zimnici):** Riziko generalizovanej reakcie na očkovacie látky, s možnými fatálnymi následkami. Súbežné použitie je kontraindikované počas liečby irinotekánom a nasledujúcich 6 mesiacov po skončení chemoterapie. Môžu sa podať neživé alebo inaktívované očkovacie látky, hoci môže byť znížená odpoveď na tieto vakcíny.

Neodporúčané súbežné užívanie (pozri časť 4.4)

Súbežné podávanie irinotekánu spolu so silnými inhibítormi alebo induktormi cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) môže zmeniť metabolizmus irinotekánu, a preto sa mu má vyhnúť (pozri časť 4.4):

**Silné induktory CYP3A4 a/alebo UGT1A1** (napr. rifampicín, karbamazepín, fenobarbital, fenytoín alebo apalutamid): Riziko zníženia expozície irinotekánu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a zníženia farmakodynamických účinkov. Niekoľko štúdií preukázalo, že súbežné podávanie antikonvulzív indukujúcich CYP3A4 vedie k zníženej expozícii irinotekánu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a zníženiu farmakodynamických účinkov. Účinky týchto antikonvulzív sa prejavili znížením AUC SN-38 a SN-38G o 50 % alebo viac. Okrem toho indukcia enzýmov CYP3A4, zvýšená glukuronidácia a zvýšená biliárna exkrécia môžu hrať úlohu pri znižovaní expozície irinotekánu a jeho metabolitom. Navyše pre fenytoín: riziko exacerbácie kŕčov vyplývajúce zo zníženej absorpcie fenytoínu z tráviaceho traktu cytotoxickými liekmi.

**Silné inhibítory CYP3A4** (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, inhibítory proteáz, klaritromycín, erytromycín, telitromycín): Štúdia ukázala, že súbežné podávanie ketokonazolu viedlo k zníženiu AC APC o 87 % a zvýšeniu AUC SN-38 o 109 % v porovnaní s irinotekánom podávaným samostatne.

**UGT1A1 inhibítory** (napr. atazanavir, ketokonazol, regorafenib): Riziko zvýšenej expozície SN-38, aktívnemu metabolitu irinotekánu. Lekári majú túto skutočnosť vziať na vedomie, ak sa nedá vyhnúť použitiu tejto kombinácie.

**Iné CYP3A4 inhibítory** (e.g. crizotinib, idelalizib): Riziko zvýšenej toxicity irinotekánu z dôvodu zníženého metabolizmu irinotekánu crizotinibom alebo idelalizibom.

### **Opatrnosť pri používaní**

**Antagonisty vitamínu K:** Zvýšené riziko hemorágie a trombotických udalostí pri nádorových ochoreniach. Ak sú indikované antagonisy vitamínu K, vyžaduje sa zvýšená frekvencia monitorovania medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, International Normalised Ratio).

### **Súbežné použitie, ktoré sa má vziať na vedomie**

**Imunosupresíva** (napr. cyklosporín, takrolimus): Nadmerná imunosupresia s rizikom lymfoproliferácie.

**Neuromuskulárne blokátory:** Nie je možné vylúčiť interakcie medzi irinotekánom a neuromuskulárnymi blokátormi. Keďže Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok má anticholinesterázovú aktivitu, lieky s anticholinesterázovou aktivitou môžu predlžovať neuromuskulárnu blokádu vyvolanú suxametoniom a môžu antagonizovať neuromuskulárnu blokádu vyvolanú nedepolarizujúcimi liečivami.

### **Iné kombinácie**

**5-fluóruracil/kyselina folínová:** Súbežné podávanie 5-fluóruracilu / kyseliny folínovej v kombinovanom režime nemení farmakokinetiku irinotekánu.

**Bevacizumab:** Výsledky zo špecializovanej štúdie liekových interakcií preukázali, že bevacizumab nemá významný vplyv na farmakokinetiku irinotekánu a jeho aktívneho metabolitu SN38. To však nevylučuje zvýšenie toxicity v dôsledku ich farmakologických vlastností.

**Cetuximab:** Neexistuje dôkaz o vplyve cetuximabu na bezpečnostný profil irinotekánu alebo naopak.

Antineoplastické látky (vrátane flucytozínu ako prekursora 5-fluorouracilu)  
Nežiaduce účinky irinotekánu, ako napríklad myelosupresia, sa môžu zhoršiť prostredníctvom iných antineoplastických látok s podobným profilom nežiaducich účinkov.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### **Antikoncepcia**

Vzhľadom na možnosť genotoxicity odporúčte pacientkam vo fertilnom veku, aby počas liečby a 6 mesiacov po poslednej dávke irinotekánu používali vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4.).

Vzhľadom na možnosť genotoxicity odporúčte pacientom s partnerkami vo fertilnom veku, aby počas liečby a 3 mesiace po poslednej dávke irinotekánu používali účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6). (pozri časť 4.4.).

### **Gravidita**

Dostupné údaje o používaní irinotekánu u gravidných žien sú obmedzené. Irinotekán preukázal embryotoxickú a teratogénnu aktivitu u zvierat (pozri časť 5.3). Preto, na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku irinotekánu, sa irinotekán nesmie používať počas gravidity, ak to nie je nevyhnutne potrebné.

Ženy vo fertilnom veku nemajú začať liečbu irinotekánom, kým sa nevytlúči gravidita.

Ak je niektorému z partnerov podávaný irinotekán, je treba zabrániť počatiu.

### Dojčenie

Dostupné údaje sú obmedzené, ale naznačujú, že irinotekán a jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby irinotekánom kvôli možným nežiaducim reakciám u dojčiat (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku irinotekánu na fertilitu u ľudí. U zvierat boli zaznamenané nežiaduce účinky irinotekánu na fertilitu potomkov (pozri časť 5.3). **Pred začatím liečby liekom Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok zvažte, či by ste nemali pacientkam a pacientom odporúčať, aby si nechali zmraziť vajíčka alebo spermie.**

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok má stredne silný účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti musia byť upozornení na možný závrat alebo poruchy zraku, ku ktorým môže dôjsť v priebehu 24 hodín po podaní lieku Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok, a je potrebné upozorniť ich, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, ak sa tieto príznaky objavujú.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### **KLINICKÉ ŠTÚDIE**

Rozsiahle údaje o nežiaducich reakciách sa zhromaždili zo štúdií pre kolorektálny karcinóm; frekvencie sú uvedené nižšie. Očakáva sa, že nežiaduce reakcie pre iné indikácie sú podobné ako u kolorektálneho karcinómu.

Medzi najčastejšie ( $\geq 1/10$ ), dávku limitujúce nežiaduce reakcie irinotekánu patria oneskorená hnačka (objavuje sa viac ako 24 hodín po podaní) a poruchy krvi, vrátane neutropénie, anémie a trombocytopenie.

Toxickým účinkom, limitujúcim dávku je neutropénia. Neutropénia bola reverzibilná a nie kumulatívna; medián doby dosiahnutia najnižších hodnôt bol 8 dní bez ohľadu na to, či išlo o použitie v monoterapii alebo v kombinovanej liečbe.

Veľmi často bol pozorovaný prechodný závažný akútny cholinergný syndróm. Hlavné príznaky boli definované ako skorá hnačka a rôzne iné príznaky ako bolesť brucha, potenie, myóza a nadmerné slinenie vyskytujúce sa počas alebo v priebehu prvých 24 hodín po infúzii irinotekánu. Tieto príznaky vymiznú po podaní atropínu (pozri časť 4.4).

### **MONOTERAPIA**

Nasledovné nežiaduce reakcie, ktoré sa považujú za možné alebo pravdepodobne súvisiace s podávaním irinotekánu, boli hlásené u 765 pacientov pri odporúčanej dávke 350 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (nie je možné ich odhadnúť z dostupných údajov).

**Nežiaduce reakcie hlásené s irinotekánom v monoterapii (350 mg/m<sup>2</sup> v 3-týždňovom režime)**

| <b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b> | <b>Kategória frekvencie</b> | <b>Uprednostňovaný pojem</b>                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcie a nákazy                                       | Časté                       | Infekcia                                                                                                                                                    |
| Poruchy krvi a lymfatického systému                     | Veľmi časté                 | Neutropénia, anémia                                                                                                                                         |
|                                                         | Časté                       | Trombocytopénia, febrilná neutropénia                                                                                                                       |
|                                                         |                             |                                                                                                                                                             |
| Poruchy metabolizmu a výživy                            | Veľmi časté                 | Znížená chuť do jedla                                                                                                                                       |
|                                                         |                             |                                                                                                                                                             |
| Poruchy nervového systému                               | Veľmi časté                 | Cholinergný syndróm                                                                                                                                         |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                     | Veľmi časté                 | Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha                                                                                                                  |
|                                                         | Časté                       | Zápcha                                                                                                                                                      |
|                                                         |                             |                                                                                                                                                             |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                         | Časté                       | Zvýšenie hladín kreatinínu v krvi, transamináz (AST a ALT), zvýšená hladina bilirubínu, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi                         |
|                                                         |                             |                                                                                                                                                             |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                       | Veľmi časté                 | Alopécia (reverzibilná)                                                                                                                                     |
|                                                         |                             |                                                                                                                                                             |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania              | Veľmi časté                 | Zápal slizníc, horúčka, asténia                                                                                                                             |
|                                                         |                             |                                                                                                                                                             |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                        | Časté                       | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšené hladiny transaminázy (ALT a AST), zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi |

**Opis vybraných nežiaducich reakcií (monoterapia)**

**Závažná hnačka** bola pozorovaná u 20 % pacientov, ktorí sa riadili odporúčaniami pri hnačke. Zo zhodnotiteľných liečebných cyklov bola závažná hnačka pozorovaná u 14 %. Medián doby výskytu prvej tekutej stolice bol 5 dní po infúzii irinotekánu.

**Nevoľnosť a vracanie** boli vážne u približne 10 % pacientov liečených antiemetikami.

**Zápcha** bola pozorovaná u menej ako 10 % pacientov.

**Neutropénia** bola pozorovaná u 78,7 % pacientov a bola závažná (počet neutrofilov < 500 buniek/mm<sup>3</sup>) u 22,6 % pacientov. Zo hodnotiteľných liečebných cyklov 18 % malo počet neutrofilov nižší ako 1 000 buniek/mm<sup>3</sup>, vrátane 7,6 % s počtom neutrofilov < 500 buniek/mm<sup>3</sup>. K úplnému zotaveniu zvyčajne došlo do 22. dňa.

**Febrilná neutropénia** bola hlásená u 6,2 % pacientov a v 1,7 % cyklov.

Infekcie sa vyskytli u približne 10,3 % pacientov (2,5 % cyklov) a boli spojené so závažnou neutropéniou u približne 5,3 % pacientov (1,1 % cyklov) a viedli k úmrtiu v 2 prípadoch.

**Anémia** bola hlásená u približne 58,7 % pacientov (8 % s hemoglobínom < 8 g/dl a 0,9 % s hemoglobínom < 6,5 g/dl).

**Trombocytopénia** (< 100 000 buniek/mm<sup>3</sup>) bola pozorovaná u 7,4 % pacientov a 1,8 % cyklov s 0,9 % s počtom doštičiek ≥ 50 000 buniek/mm<sup>3</sup> a 0,2 % cyklov. Takmer u všetkých pacientov došlo k zotaveniu do 22. dňa.

**Akútny cholinergný syndróm**

Závažný prechodný akútny cholinergný syndróm bol pozorovaný u 9 % pacientov liečených v monoterapii.

**Asténia** bola závažná u menej ako 10 % pacientov liečených v monoterapii. Kauzálny vzťah s irinotekánom nebol jednoznačne preukázaný. Pyrexia v neprítomnosti infekcie a bez súčasnej závažnej neutropénie sa objavila u 12 % pacientov liečených v monoterapii.

#### **Laboratórne testy**

Prechodné a mierne až stredné zvýšenie sérových hladín transamináz, alkalickú fosfatázu alebo bilirubínu bolo pozorované u 9,2 %, 8,1 % a 1,8 % pacientov, v tomto poradí, v neprítomnosti progresívnych pečenejových metastáz.

Prechodné a mierne až stredné zvýšenie sérových hladín kreatinínu bolo pozorované u 7,3 % pacientov.

### **KOMBINOVANÁ LIEČBA**

Nežiaduce reakcie podrobne popísané v tejto časti sa týkajú irinotekánu. Neexistuje žiadny dôkaz, že bezpečnostný profil irinotekánu je ovplyvnený cetuximabom alebo *naopak*. V kombinácii s cetuximabom boli zaznamenané ďalšie nežiaduce reakcie tie, ktoré sa očakávali pri cetuximabe (ako dermatitis acneiform u 88 %). Informácie o nežiaducich reakciách pri irinotekáne v kombinácii s cetuximabom tiež nájdete v príslušných súhrnoch charakteristických vlastností liekov.

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov liečených kapecitabínom v kombinácii s irinotekánom, okrem tých, ktoré boli pozorované v monoterapii kapecitabínom alebo pri vyššej frekvencii skupiny v porovnaní s monoterapiou kapecitabínom patria: *Veľmi časté, všetky stupne nežiaducich reakcií liekov: trombóza/embólia; Časté, všetky stupne nežiaducich reakcií liekov: reakcia z precitlivenosti, myokardiálna ischemia/infarkt; Časté, nežiaduce reakcie liekov 3. a 4. stupňa: febrilná neutropénia.* Úplné informácie o nežiaducich reakciách kapecitabínu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Nežiaduce reakcie liekov 3. a 4. stupňa hlásené u pacientov liečených kapecitabínom v kombinácii s irinotekánom a bevacizumabom, okrem tých, ktoré boli pozorované v monoterapii kapecitabínom alebo pri vyššej frekvencii skupiny v porovnaní s monoterapiou kapecitabínom patria: *Časté, nežiaduce reakcie liekov 3. a 4. stupňa: neutropénia, trombóza/embólia, hypertenzia a srdcová ischemia/infarkt.* Úplné informácie o nežiaducich reakciách kapecitabínu a bevacizumabu sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností liekov.

Hypertenzia 3. stupňa bola hlavným významné rizikom spojeným s pridaním bevacizumabu k bolusu irinotekánu/5-FU/FA.

Okrem toho došlo k miernemu zvýšeniu nežiaducich reakcií 3./4. stupňa pri chemoterapii, ako je hnačka a leukopénia s týmto režimom v porovnaní s pacientmi liečenými bolusom irinotekánu/5-FU/FA samostatne. Ďalšie informácie o nežiaducich reakciách v kombinácii s bevacizumabom sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Irinotekán bol skúmaný v kombinácii s 5-FU a FA pri metastatickom kolorektálnom karcinóme. Bezpečnostné údaje o nežiaducich reakciách z klinických štúdií vykazujú veľmi často pozorované možné alebo pravdepodobne súvisiace nežiaduce príhody NCI 3. alebo 4. stupňa pri poruchách krvi a lymfatického systému, gastrointestinálnych poruchách a poruchách kože a podkožného tkaniva v Triede orgánových systémov podľa databázy MedDRA.

Nasledovné nežiaduce reakcie považované za možné alebo pravdepodobne súvisiace s podávaním irinotekánu boli hlásené u 145 pacientov liečených irinotekánom v kombinovanej liečbe s 5-FU/FA v 2-týždňovom režime v odporúčanej dávke 180 mg/m<sup>2</sup>.

| <b>Nežiaduce reakcie hlásené s irinotekánom v kombinovanej liečbe (180 mg/m<sup>2</sup> v 2-týždňovom režime)</b> |                             |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>                                                           | <b>Kategória frekvencie</b> | <b>Uprednostňovaný pojem</b> |
| Infekcie a nákazy                                                                                                 | Časté                       | Infekcia                     |

|                                            |             |                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému        | Veľmi časté | Trombocytopénia, neutropénia, anémia                                                                                    |
|                                            | Časté       | Febrilná neutropénia                                                                                                    |
| Poruchy metabolizmu a výživy               | Veľmi časté | Znížená chuť do jedla                                                                                                   |
| Poruchy nervového systému                  | Veľmi časté | Cholinergný syndróm                                                                                                     |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu        | Veľmi časté | Hnačka, vracanie, nevoľnosť                                                                                             |
|                                            | Časté       | Bolesť brucha, zápcha                                                                                                   |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia           | Veľmi časté | Zvýšené hladiny transamináz (AST a ALT), zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva          | Veľmi časté | Alopécia (reverzibilná)                                                                                                 |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi časté | Zápal sliznice, asténia                                                                                                 |
|                                            | Časté       | Horúčka                                                                                                                 |

### Opis vybraných nežiaducich reakcií (kombinovaná liečba)

**Závažná hnačka** bola pozorovaná u 13,1 % pacientov, ktorí sa riadili odporúčaniami pri hnačke.

Zo zhodnotiteľných liečebných cyklov bola závažná hnačka pozorovaná u 3,9 %.

Bol pozorovaný nižší výskyt závažnej **nevoľnosti a vracania** (2,1 % a 2,8 % pacientov).

**Zápcha** súvisiaca s užívaním irinotekánu a loperamidu bola pozorovaná u 3,4 % pacientov.

**Neutropénia** bola pozorovaná u 82,5 % pacientov a bola závažná (počet neutrofilov < 500 buniek/mm<sup>3</sup>) u 9,8 % pacientov. Zo zhodnotiteľných cyklov 67,3 % malo počet neutrofilov nižší ako 1000 buniek/mm<sup>3</sup>, vrátane 2,7 % s počtom neutrofilov < 500 buniek/mm<sup>3</sup>. Úplne zotavenie sa zvyčajne dosiahne do 7 – 8 dní.

**Febrilná neutropénia** bola hlásená u 3,4 % pacientov a v 0,9 % cykloch.

Infekcie sa vyskytli u približne 2 % pacientov (0,5 % cyklov) a boli spojené so závažnou neutropéniou u približne 2,1 % pacientov (0,5 % cyklov) a viedli k úmrtiu v 1 prípade.

**Anémia** bola hlásená u 97,2 % pacientov (2,1 % s hemoglobínom < 8 g/dl).

**Trombocytopénia** (< 100 000 buniek/mm<sup>3</sup>) bola pozorovaná u 32,6 % pacientov a 21,8 % cyklov.

Nebola pozorovaná žiadna závažná trombocytopénia (< 50 000 buniek/mm<sup>3</sup>).

### Akútny cholinergný syndróm

Závažný prechodný akútny cholinergný syndróm bol pozorovaný u 1,4 % pacientov liečených v kombinovanej liečbe.

**Asténia** bola závažná u 6,2 % pacientov liečených v kombinovanej liečbe. Kauzálny vzťah s irinotekánom nebol jednoznačne preukázaný.

**Pyrexia v neprítomnosti infekcie** a bez súčasnej závažnej neutropénie sa objavila u 6,2 % pacientov liečených v kombinovanej liečbe.

### Laboratórne testy

Prechodné sérové hladiny (1. a 2. stupeň) buď alkalické fosfatázy alebo bilirubínu boli pozorované u 15 %, 11 %, 11 % a 10 % pacientov, v tomto poradí, v neprítomnosti progresívnych pečenných metastáz. Prechodný 3. stupeň bol pozorovaný u 0 %, 0 %, 0 % a 1 % pacientov, v tomto poradí. Štvrtý stupeň nebol pozorovaný.

Zvýšenie amylázy a/alebo lipázy boli hlásené veľmi zriedkavo.

Zriedkavo boli hlásené prípady hypokaliémie a hyponatriémie, väčšinou spojené s hnačkou a vracaním.

### INÉ NEŽIADUCE UDALOSTI HLÁSENÉ Z KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ S IRINOTEKÁNOM V TÝŽDŇOVOM LIEČEBNOM REŽIME

Nasledovné ďalšie udalosti súvisiace s liekom boli hlásené v klinických štúdiách s irinotekánom: bolesť, sepsa, anorektálna dysfunkcia, gastrointestinálna infekcia vyvolaná kandidou, hypomagneziémia, vyrážky, kožné prejavy, poruchy chôdze, zmätenosť, bolesť hlavy, synkopa,

sčervenenie, bradykardia, infekcia močových ciest, bolesť prsníkov, zvýšenie gamaglutamyltransferázy, extravazácia a syndróm z rozpadu nádoru, kardiovaskulárne poruchy (angina pectoris, zastavenie srdca, infarkt myokardu, ischémia myokardu, porucha periférnych ciev, porucha ciev) a tromboembolické udalosti (arteriálna trombóza, mozgový infarkt, cievna mozgová príhoda, hĺbková žilová trombóza, embólia končatín, pľúcna embólia, tromboflebitída, trombóza a náhla smrť) (pozri časť 4.4).

## SLEDOVANIE LIEKU PO UVEDENÍ NA TRH

Frekvencie zo sledovania po uvedení lieku na trh nie sú známe (z dostupných údajov).

| Trieda orgánového systému podľa MedDRA                     | Uprednostňovaný termín                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcie a nákazy                                          | Pseudomembranózna kolitída, ktorá sa potvrdila bakteriologicky ( <i>Clostridium difficile</i> )<br>sepsa<br>plesňové infekcie*<br>vírusové infekcie†                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Poruchy krvi a lymfatického systému                        | Trombocytopénia s antikoagulačnými protilátkami                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Poruchy imunitného systému                                 | Hypersenzitivita<br>anafylaktická reakcia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Poruchy metabolizmu a výživy                               | Dehydratácia (spôsobená hnačkou a vracaním)<br>hypovolémia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Poruchy nervového systému                                  | Zvyčajne prechodná porucha reči, v niektorých prípadoch sa táto udalosť spájala s cholinergným syndrómom pozorovaným počas alebo krátko po infúzii irinotekánu<br>parestézia<br>samovoľné svalové kontrakcie                                                                                                                                                                                                                   |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                          | Hypertenzia (počas alebo po infúzii)<br>zlyhanie obehového systému‡                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Poruchy ciev                                               | Hypotenzia‡                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína            | Intersticiálna pľúcna choroba prejavujúca sa ako pľúcne infiltráty je menej častá počas terapie irinotekánom; boli hlásené skoré príznaky, ako je dyspnoe (pozri časť 4.4)<br>dyspnoe (pozri časť 4.4)<br>čkanie                                                                                                                                                                                                               |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | Nepriechodnosť čriev<br>ileus: boli tiež hlásené prípady ilea bez predchádzajúcej kolitídy<br>megakolón<br>gastrointestinálne krvácanie<br>kolitída: v niektorých prípadoch boli s kolitídou spojené komplikácie, ako je ulcerácia, krvácanie, ileus alebo infekcia<br>tyflitída<br>ischemická kolitída<br>ulcerózna kolitída<br>symptomatické alebo asymptomatické zvýšenie hladín pankreatických enzýmov<br>perforácia čreva |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                            | Steatohepatitída<br>steatóza pečene                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          | Kožná reakcia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Kŕče                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy obličiek a močových ciest          | Porucha funkcie obličiek a akútne zlyhanie obličiek, zvyčajne u pacientov s infekciou a/alebo so zníženým objemom telesných tekutín pri ťažkej gastrointestinálnej toxicite† renálna insuficiencia‡                                               |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Reakcia v mieste podania infúzie                                                                                                                                                                                                                  |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia           | Zvýšená hladina amylázy<br>zvýšená hladina lipázy<br>hypokaliémia<br>hyponatriémia zvyčajne spájaná s hnačkou a vracaním<br>veľmi zriedkavo bolo hlásené zvýšenie transamináz (napr. AST a ALT) bez prítomnosti progresívnych pečeňových metastáz |

\*napr. Pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*, bronchopulmonálna aspergilóza, systémová kandidóza.

† napr. Herpes zoster, chrípka, reaktivácia hepatitídy B, cytomegalovírusová kolitída.

‡ Vzácne prípady nedostatočnej funkcie obličiek, hypotenzie alebo srdcového zlyhania boli pozorované u pacientov, ktorí prekonal epizódy dehydratácie spojené s hnačkou a/alebo vracaním, alebo sepsou.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

## 4.9 Predávkovanie

### Príznaky

Boli hlásené prípady predávkovania pri dávkach až približne dvojnásobných, ako je odporúčaná liečebná dávka, ktoré môžu byť smrteľné. Najdôležitejšie zaznamenané nežiaduce reakcie boli závažná neutropénia a závažna hnačka.

### Liečba

Nie je známe žiadne antidotum pre liek Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok. Na zabránenie dehydratácie spôsobenej hnačkou a na liečbu akýchkoľvek infekčných komplikácií sa má poskytnúť maximálna podporná starostlivosť.

## 5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antinetoplastické látky, inhibítor topoizomerázy I  
ATC kód: L01CE02

### Mechanizmus účinku

### Experimentálne údaje

Irinotekán je polosyntetickým derivátom kamptotecínu. Je to antineoplastická látka, ktorá pôsobí ako špecifický inhibítor DNA topoizomerázy I. Metabolizuje sa karboxylesterázou vo väčšine tkanív na SN-38, o ktorom sa zistilo, že je aktívnejší ako irinotekán v purifikovanej topoizomeráze I a viac cytotoxický ako irinotekán voči niekoľkým tumorovým bunkovým líniam u myši a ľudí. Inhibícia DNA topoizomerázy I irinotekánom alebo SN-38 indukuje jednovláknové DNA lézie, ktoré blokujú

DNA replikačnú vetvu a sú zodpovedné za cytotoxicitu. Zistilo sa, že táto cytotoxicita je závislá na čase a je špecifická pre S-fázu.

*In vitro*, P-glykoprotein MDR sigmifikantne nerozozná irinotekán a SN-38 a irinotekán preukazuje cytotoxické aktivity proti bunkovým líniam rezistentným na doxorubicín a vinblastín.

Okrem toho, irinotekán má široký protinádorový účinok *in vivo* proti myšacím modelom tumorov (P03 adenokarcinóm pankreatického ductu, MA16/C adenokarcinóm mliečnej žľazy, C38 a C51 adenokarcinómy hrubého čreva) a proti ľudským xenograftom (Co-4 adenokarcinóm hrubého čreva, Mx-1 adenokarcinóm mliečnej žľazy, ST-15 a SC-16 adenokarcinómy žalúdka). Irinotekán účinkuje proti nádorom s expresiou P-glykoproteínu MDR (P388 leukémia rezistentná na vinkristín a doxorubicín).

Okrem protinádorového účinku irinotekánu je najdôležitejší farmakologický účinok irinotekánu inhibície acetylcholinesterázy.

## Klinické údaje

### V kombinovanej liečbe v prvej línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu

#### V kombinovanej liečbe s kyselinou folínovou a 5-fluóruracilom

Štúdia fázy III bola uskutočnená u 385 pacientov so zatiaľ neliečeným metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí boli liečení buď 2-týždňovým režimom (pozri časť 4.2) alebo týždenným režimom. Pri 2-týždňovom režime bol v deň 1 podávaný irinotekán v dávke 180 mg/m<sup>2</sup> raz za 2 týždne a po ňom nasledovala infúzia s kyselinou folínovou (200 mg/m<sup>2</sup> v priebehu 2 hodín intravenóznou infúziou) a 5-fluóruracil (400 mg/m<sup>2</sup> intravenózne ako bolus, po ktorom nasledovala intravenózna infúzia 600 mg/m<sup>2</sup> v priebehu 22 hodín). V deň 2 sa v rovnakých dávkach a dávkovacích režimoch podávajú kyselina folínová a 5-fluóruracil. Pri týždňovom režime po podávaní irinotekánu 80 mg/m<sup>2</sup> nasleduje infúzia s kyselinou folínovou (500 mg/m<sup>2</sup> v priebehu 2 hodín intravenóznou infúziou) a po nej s 5-fluóruracilom (2 300 mg/m<sup>2</sup> v priebehu 24 hodín intravenóznou infúziou) po dobu 6 týždňov.

V štúdií s kombinovanou liečbou sa skúšali 2 hore popísané režimy, účinnosť irinotekánu bola hodnotená u 198 pacientov:

|                                                 | Kombinované režimy<br>(n = 198) |        | Týždňový režim<br>(n = 50) |        | 2-týždňový režim<br>(n = 148) |        |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|--------|----------------------------|--------|-------------------------------|--------|
|                                                 | Irinotekán<br>+5FU/FA           | 5FU/FA | Irinotekán<br>+5FU/FA      | 5FU/FA | Irinotekán<br>+5FU/FA         | 5FU/FA |
| Rýchlosť<br>odpovede<br>(%)                     | 40,8 *                          | 23,1 * | 51,2 *                     | 28,6 * | 37,5 *                        | 21,6 * |
| p hodnota                                       | p < 0,001                       |        | p = 0,045                  |        | p = 0,005                     |        |
| Medián doby<br>do progresie<br>(mesiace)        | 6,7                             | 4,4    | 7,2                        | 6,5    | 6,5                           | 3,7    |
| p hodnota                                       | p < 0,001                       |        | NS                         |        | p = 0,001                     |        |
| Medián doby<br>trvania<br>odpovede<br>(mesiace) | 9,3                             | 8,8    | 8,9                        | 6,7    | 9,3                           | 9,5    |

|                                                       |            |      |           |      |           |      |
|-------------------------------------------------------|------------|------|-----------|------|-----------|------|
| p hodnota                                             | NS         |      | p = 0,043 |      | NS        |      |
| Medián doby trvania odpovede a stabilizácia (mesiace) | 8,6        | 6,2  | 8,3       | 6,7  | 8,5       | 5,6  |
| p hodnota                                             | p < 0,001  |      | NS        |      | p = 0,003 |      |
| Medián doby do zlyhania liečby (mesiace)              | 5,3        | 3,8  | 5,4       | 5,0  | 5,1       | 3,0  |
| p hodnota                                             | p = 0,0014 |      | NS        |      | p < 0,001 |      |
| Medián doby prežívania (mesiace)                      | 16,8       | 14,0 | 19,2      | 14,1 | 15,6      | 13,0 |
| p hodnota                                             | p = 0,028  |      | NS        |      | p = 0,041 |      |

5FU: 5-fluóruracil

FA: kyselina folínová

NS: nevýznamné

\*: Analýza populácie podľa protokolu

V týždennom režime bol výskyt závažnej hnačky 44,4 % u pacientov liečených irinotekánom v kombinácii s 5FU/FA a 25,6 % u pacientov liečených len s 5FU/FA. Výskyt závažnej neutropénie (počet neutrofilov < 500 buniek/mm<sup>3</sup>) bol 5,8 % u pacientov liečených irinotekánom v kombinácii s 5FU/FA a 2,4 % u pacientov liečených len samotným 5FU/FA.

Okrem toho, medián doby do definitívneho zhoršenia výkonnostného stavu bol značne dlhší v skupine, ktorá dostávala irinotekán v kombinácii s 5FU/FA ako v skupine, ktorá dostávala len 5FU/FA (p = 0,046).

Kvalita života bola zhodnotená v tejto štúdii fázy III pomocou dotazníka EORTC QLQ-C30. Doba do definitívneho zhoršenia stavu bola konštantne dlhšia v skupinách liečených irinotekánom. Vývoj celkového zdravotného stavu/kvality života bol mierne lepší v skupine v kombinovanej liečbe s irinotekánom, aj keď nie významne; to ukazuje, že účinnosť irinotekánu v kombinovanej liečbe sa môže dosiahnuť bez ovplyvnenia kvality života.

#### V kombinovanej liečbe s bevacizumabom:

Randomizovaná, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia fázy III s aktívnou liečbou hodnotila bevacizumab v kombinácii s irinotekánom/5-FU/FA v prvej línii liečby metastatického karcinómu hrubého čreva alebo konečníka (štúdia AVF2107g). Pridanie bevacizumabu ku kombinácii irinotekánu/5-FU/FA viedlo k štatisticky výraznému zlepšeniu celkového prežívania. Klinický prínos, vyjadrený celkovým prežívaním, bol pozorovaný vo všetkých vopred špecifikovaných podskupinách pacientov, vrátane tých, ktoré boli definované vekom, pohlavím, výkonnostným stavom, lokalizáciou primárneho nádoru, počtom postihnutých orgánov a trvaním metastatického ochorenia. Tiež si pozrite súhrn charakteristických vlastností bevacizumabu. Výsledky účinnosti štúdie AVF2107g sú zhrnuté v uvedenej tabuľke nižšie.

|  |                 |
|--|-----------------|
|  | <b>AVF2107g</b> |
|--|-----------------|

|                             | <b>Skupina 1<br/>Irinotekán/5FU/FA<br/>placebo</b> | <b>Skupina 2<br/>Irinotekán/5FU/FA<br/>bevacizumab<sup>a</sup></b> |
|-----------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Počet pacientov             | 411                                                | 402                                                                |
| Celkové prežívanie          |                                                    |                                                                    |
| Medián doby (mesiace)       | 15,6                                               | 20,3                                                               |
| 95 % interval spoľahlivosti | 14,29 – 16,99                                      | 18,46 – 24,18                                                      |
| Miera rizika <sup>b</sup>   |                                                    | 0,660                                                              |
| p hodnota                   |                                                    | 0,00004                                                            |
| Prežívanie bez progresie    |                                                    |                                                                    |
| Medián doby (mesiace)       | 6,2                                                | 10,6                                                               |
| Miera rizika                |                                                    | 0,54                                                               |
| p hodnota                   |                                                    | < 0,0001                                                           |
| Celková rýchlosť odpovede   |                                                    |                                                                    |
| Rýchlosť (%)                | 34,8                                               | 44,8                                                               |
| 95 % IS                     | 30,2 – 39,6                                        | 39,9 – 49,8                                                        |
| p hodnota                   |                                                    | 0,0036                                                             |
| Trvanie odpovede            |                                                    |                                                                    |
| Medián doby (mesiace)       | 7,1                                                | 10,4                                                               |
| 25–75 percentil (mesiace)   | 4,7 – 11,8                                         | 6,7 – 15,0                                                         |

<sup>a</sup> 5 mg/kg každé 2 týždne.<sup>b</sup> V porovnaní s kontrolnou skupinou.V kombinovanej liečbe s cetuximabom

EMR 62 202-013: Táto randomizovaná štúdia u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u ktorých predtým neprebehla liečba metastatického ochorenia, porovnávala kombináciu cetuximabu a irinotekánu plus infúzia 5-fluóruuracilu/kyseliny folínovej (5-FU/FA) (599 pacientov) so samotnou rovnakou chemoterapiou (599 pacientov). Podiel pacientov s nádorom s génom KRAS divokého typu v skupine pacientov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť stav génu KRAS tvoril 64 %.

Údaje o účinnosti z tejto štúdie sú zhrnuté v nasledovnej tabuľke nižšie:

|                              | <b>Celková populácia</b>                        |                              | <b>Populácia s génom KRAS<br/>divokého typu</b> |                              |
|------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Variabilná/štatistika</b> | <b>Cetuximab<br/>plus FOLFIRI<br/>(n = 599)</b> | <b>FOLFIRI<br/>(n = 599)</b> | <b>Cetuximab<br/>plus FOLFIRI<br/>(n = 172)</b> | <b>FOLFIRI<br/>(n = 176)</b> |
| <b>ORR</b>                   |                                                 |                              |                                                 |                              |
| % (95 % IS)                  | 46,9 (42,9;<br>51,0)                            | 38,7 (34,8;<br>42,8)         | 59,3 (51,6;<br>66,7)                            | 43,2 (35,8;<br>50,9)         |
| p hodnota                    | 0,0038                                          |                              | 0,0025                                          |                              |
| <b>PFS</b>                   |                                                 |                              |                                                 |                              |

|                        |                     |                     |
|------------------------|---------------------|---------------------|
| Miera rizika (95 % IS) | 0,85 (0,726; 0,998) | 0,68 (0,501; 0,934) |
| p hodnota              | 0,0479              | 0,0167              |

IS = interval spoľahlivosti, FOLFIRI = irinotekán plus infúzia 5-FU/FA, ORR = miera objektívnych odpovedí (pacienti s kompletnou odpoveďou alebo čiastočnou odpoveďou), PFS = čas prežívania bez progresie

### V kombinovanej liečbe s kapecitabínom

Údaje z randomizovanej, kontrolovanej štúdie (CAIRO) fázy III podporujú užívanie kapecitabínu v počiatočnej dávke 1 000 mg/m<sup>2</sup> počas 2 týždňov každé 3 týždne v kombinácii s irinotekánom pre liečbu v prvej línii u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. 820 pacientov bolo randomizovaných, aby dostávali buď sekvenčnú liečbu (n = 410) alebo kombinovanú liečbu (n = 410). Sekvenčná liečba pozostávala z liečby kapecitabínom v prvej línii (1 250 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas 14 dní), irinotekánom v druhej línii (350 mg/m<sup>2</sup> v deň 1) a z kombinácie kapecitabínu (1 000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas 14 dní) s oxaliplatinou (130 mg/m<sup>2</sup> v deň 1) v tretej línii. Kombinovaná liečba pozostávala z liečby kapecitabínom v prvej línii (1 000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas 14 dní) kombinovaná s irinotekánom (250 mg/m<sup>2</sup> v deň 1) (XELIRI) a z kapecitabínu (1 000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas 14 dní) plus oxaliplatina (130 mg/m<sup>2</sup> v deň 1) v druhej línii. Všetky liečebné cykly boli podávané v intervale 3 týždňov. Pri liečbe v prvej línii medián doby prežívania bez progresie v populácii všetkých zaradených pacientov (intent-to-treat) bol 5,8 mesiacov (95 % IS; 5,1 – 6,2 mesiacov) v monoterapii s kapecitabínom a 7,8 mesiacov (95 % IS; 7,0 – 8,3 mesiacov) pre XELIRI (p = 0,0002).

Údaje z predbežnej analýzy multicentrickej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie (AIO KRK 0604) fázy II podporujú užívanie kapecitabínu v počiatočnej dávke 800 mg/m<sup>2</sup> počas 2 týždňov každé 3 týždne v kombinácii s irinotekánom a bevacizumabom pre liečbu v prvej línii u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. 115 pacientov bolo randomizovaných na liečbu kapecitabínom kombinovaným s irinotekánom (XELIRI) a bevacizumabom: kapecitabín (800 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas 2 týždňov, potom nasleduje 7-dňová prestávka), irinotekán (200 mg/m<sup>2</sup> ako 30-minútová infúzia v deň 1 každé 3 týždne) a bevacizumab (7,5 mg/kg ako 30 až 90-minútová infúzia v deň 1 každé 3 týždne); celkovo 118 pacientov bolo randomizovaných na liečbu s kapecitabínom kombinovaným s oxaliplatinou plus bevacizumabom; kapecitabín (1 000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne počas 2 týždňov, potom nasleduje 7-dňová prestávka), oxaliplatina (130 mg/m<sup>2</sup> ako 2-hodinová infúzia v deň 1 každé 3 týždne) a bevacizumab (7,5 mg/kg ako 30 až 90-minútová infúzia v deň 1 každé 3 týždne). Prežívanie bez progresie 6 mesiacov v populácii všetkých zaradených pacientov bol 80 % (XELIRI plus bevacizumab) oproti 74 % (XELOX plus bevacizumab). Celkový počet odpovedí (kompletná odpoveď plus čiastočná odpoveď) bol 45 % (XELOX plus bevacizumab) oproti 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

### V monoterapii v druhej línii liečby metastatického kolorektálneho karcinómu:

Klinické štúdie fázy II/III sa uskutočnili u viac ako 980 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom liečených podľa 3-týždňového režimu po zlyhaní predchádzajúceho 5-FU režimu. Účinnosť irinotekánu bola hodnotená u 765 pacientov, ktorí mali na začiatku štúdie potvrdenú progresiu ochorenia pri liečbe 5-FU.

|  | <b>Fáza III</b>                    |                       |
|--|------------------------------------|-----------------------|
|  | Irinotekán oproti podpornej liečbe | Irinotekán oproti 5FU |

|                                                   | Irinotekán<br>n = 183 | Podporná liečba<br>n = 90 | p hodnoty  | Irinotekán<br>n = 127 | 5FU<br>n = 129 | p hodnoty  |
|---------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|------------|-----------------------|----------------|------------|
| Prežívanie bez progresie ochorenia 6 mesiacov (%) | NA                    | NA                        |            | 33,5 *                | 26,7           | p = 0,03   |
| Prežívanie 12 mesiacov (%)                        | 36,2 *                | 13,8                      | p= 0,0001  | 44,8 *                | 32,4           | p = 0,0351 |
| Medián doby prežívania (mesiace)                  | 9,2*                  | 6,5                       | p = 0,0001 | 10,8*                 | 8,5            | p = 0,0351 |

NA: neaplikovateľné

\*: Štatisticky významný rozdiel

V štúdiách fázy II, ktoré sa uskutočnili so 455 pacientmi v 3-týždňovom dávkovacom režime, bolo prežívanie bez progresie ochorenia 6 mesiacov 30 % a medián doby prežívania bol 9 mesiacov. Medián doby do progresie ochorenia bol 18 týždňov.

Okrem toho sa uskutočnili nekomparatívne štúdie fázy II s 304 pacientmi v týždňovom režime v dávke 125 mg/m<sup>2</sup> podávanou intravenóznou infúziou trvajúcou 90 minút počas 4 po sebe nasledujúcich týždňov, po ktorých nasledovala 2-týždňová prestávka. V týchto štúdiách bol medián doby do progresie ochorenia 17 týždňov a medián doby prežívania bol 10 mesiacov. Podobný bezpečnostný profil sa pozoroval pri týždňovom dávkovacom režime u 193 pacientov so začiatčnou dávkou 125 mg/m<sup>2</sup> v porovnaní s 3-týždňovým dávkovacím režimom. Medián doby výskytu prvej tekutej stolice bol deň 11.

### **V kombiácii s cetuximabom po zlyhaní cytotoxickej liečby s irinotekánom:**

Účinnosť kombinácie cetuximabu s irinotekánom sa skúmala v dvoch klinických štúdiách. Kombinovanú liečbu podstúpilo celkom 356 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom exprimujúcim EGFR, u ktorých zlyhala predchádzajúca cytotoxická liečba s irinotekánom a ktorí mali výkonnostný stav podľa Karnofského minimálne 60, ale väčšina z nich mala výkonnostný stav podľa Karnofského  $\geq 80$ .

EMR 62 202-007: Táto randomizovaná štúdia porovnávala kombináciu cetuximabu a irinotekánu (218 pacientov) s cetuximabom v monoterapii (111 pacientov).

IMCL CP02-9923: Táto otvorená štúdia s jednou skupinou skúmala kombinovanú liečbu u 138 pacientov.

Údaje o účinnosti z týchto štúdií sú zhrnuté nižšie:

| Štúdia                 | N | ORR   |         | DCR   |         | PFS (mesiace) |         | OS (mesiace) |         |
|------------------------|---|-------|---------|-------|---------|---------------|---------|--------------|---------|
|                        |   | n (%) | 95 % IS | n (%) | 95 % IS | Medián        | 95 % IS | Medián       | 95 % IS |
| Cetuximab + irinotekán |   |       |         |       |         |               |         |              |         |

|                       |     |              |               |               |               |     |          |     |           |
|-----------------------|-----|--------------|---------------|---------------|---------------|-----|----------|-----|-----------|
| EMR<br>62 202-<br>007 | 218 | 50<br>(22,9) | 17,5;<br>29,1 | 121<br>(55,5) | 48,6;<br>62,2 | 4,1 | 2,8; 4,3 | 8,6 | 7,6; 9,6  |
| IMCL<br>CP02-<br>9923 | 138 | 21<br>(15,2) | 9,7;<br>22,3  | 84<br>(60,9)  | 52,2;<br>69,1 | 2,9 | 2,6; 4,1 | 8,4 | 7,2; 10,3 |
| Cetuximab             |     |              |               |               |               |     |          |     |           |
| EMR<br>62 202-<br>007 | 111 | 12<br>(10,8) | 5,7;<br>18,1  | 36<br>(32,4)  | 23,9;<br>42,0 | 1,5 | 1,4; 2,0 | 6,9 | 5,6; 9,1  |

IS = interval spoľahlivosti, DCR = miera kontroly ochorenia (pacienti s úplnou odpoveďou, čiastočnou odpoveďou na liečbu alebo so stabilizovaným ochorením počas aspoň 6 týždňov), ORR = miera objektívnych odpovedí (pacienti s úplnou alebo čiastočnou odpoveďou na liečbu), OS = celkový čas prežívania, PFS = prežívanie bez progresie

Účinnosť kombinácie cetuximabu s irinotekánom bola lepšia v porovnaní s účinnosťou cetuximabu v monoterapii z hľadiska miery objektívnej odpovede na liečbu (ORR), miery kontroly ochorenia (DCR) a prežívania bez progresie (PFS). V randomizovanej štúdii sa nedokázali účinky na celkové prežívanie (pomer rizika 0,91;  $p = 0,48$ ).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Po ukončení infúzie s odporúčanou dávkou 350 mg/m<sup>2</sup> boli priemerné maximálne plazmatické koncentrácie irinotekánu 7,7 µg/ml a metabolitu SN-38 56 ng/ml a priemerné hodnoty plochy pod krivkou (AUC) boli 34 µg.h/ml pre irinotekán a 451 ng.h/ml pre metabolit SN-38. V prípade metabolitu SN-38 sa zvyčajne pozoruje široká interindividuálna variabilita farmakokinetických parametrov.

### Distribúcia

V štúdii fázy I so 60 pacientmi s dávkovaním 100 až 750 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne 30-minútovou intravenóznou infúziou bol distribučný objem v rovnovážnom stave (V<sub>ss</sub>): 157 l/m<sup>2</sup>.

Väzba irinotekánu na plazmatické bielkoviny *in vitro* bola približne 65 % a metabolitu SN-38 približne 95 %.

### Biotransformácia

Štúdie hmotnostnej rovnováhy a metabolizmu so 14C-značeným liekom ukázali, že viac ako 50 % intravenózne podávanej dávky irinotekánu sa vylučuje v nezmenenej forme, 33 % v stolici prevažne cez žľe a 22 % v moči.

Dve metabolické cesty zahrňujúce každá aspoň 12 % dávky:

- Hydrolýza karboxylesterázou na aktívny metabolit SN-38, pričom SN-38 je prevažne eliminovaný glukuronidáciou a ďalej exkréciou žľazou a obličkami (menej ako 0,5 % dávky irinotekánu). Následne sa SN-38 glukuronid pravdepodobne hydrolyzuje v čreve.
- Oxidácie závislé od enzýmov cytochrómu P450 3A, vedúce k otvoreniu vonkajšieho piperidínového kruhu a tvorbe APC (derivát kyseliny aminopentánovej) a NPC (derivát primárneho amínu) (pozri časť 4.5).

V plazme sa nachádza prevažne nezmenený irinotekán, za ním nasleduje APC, glukuronid SN-38 a SN-38. Iba SN-38 má významnú cytotoxickú aktivitu.

#### Eliminácia

V štúdií fázy I so 60 pacientmi s dávkovaním 100 až 750 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týždne 30-minútovou intravenóznou infúziou sa ukázalo, že irinotekán má dvojfázový alebo trojfázový eliminačný profil. Priemerný plazmatický klírens bol 15 l/h/m<sup>2</sup>. Priemerný plazmatický polčas prvej fázy trojfázového modelu bol 12 minút, druhej fázy 2,5 hodiny a polčas terminálnej fázy bol 14,2 hodín. Preukázalo sa, že SN-38 má dvojfázový eliminačný profil s priemerným polčasom terminálnej eliminácie 13,8 hodín.

Klírens irinotekánu je znížený o približne 40 % u pacientov s bilirubinémiou medzi 1,5- až 3-násobkom UNL. U týchto pacientov vedie dávka irinotekánu 200 mg/m<sup>2</sup> k plazmatickej expozícii lieku porovnateľnej s expozíciou pri dávke 350 mg/m<sup>2</sup> u pacientov s karcinómom s normálnymi parametrami pečene.

#### Linearita/nelinearita

V skúšaní fázy II sa uskutočnili populačné farmakokinetické analýzy irinotekánu u 148 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí boli liečení rôznym režimom a rôznymi dávkami. Farmakokinetické parametre určené trojkompartimentovým modelom boli podobné ako parametre pozorované v štúdiách fázy I. Všetky štúdie preukázali, že expozícia irinotekánu (CPT-11) a SN-38 sa zvyšuje úmerne s podanou dávkou CPT-11; ich farmakokinetiky nezávisia od počtu predchádzajúcich cyklov a režimu podávania dávok.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Intenzita hlavných príznakov toxicity spojených s liekom Irinotecan Accord 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok (napr. leukoneutropénia a hnačka) súvisí s expozíciou (AUC) východiskovej látky a metabolitu SN-38. Pri monoterapii sa pozorovali významné korelácie medzi hematologickou toxicitou (pokles počtu bielych krviniek a neutrofilov na najnižšiu hodnotu) alebo intenzitou hnačky a hodnotami AUC irinotekánu aj metabolitu SN-38.

Pacienti so zníženou aktivitou UGT1A1:

Uridíndifosfát-glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1) sa podieľa na metabolickej inaktivácii aktívneho metabolitu irinotekánu SN-38 na inaktívny SN-38 glukuronid (SN-38G). Gén UGT1A1 je vysoko polymorfný, čo má za následok individuálnu variabilitu v kapacite metabolizmu. Najlepšie charakterizované genetické varianty UGT1A1 sú UGT1A1\*28 a UGT1A1\*6. Tieto varianty a ďalšie kongenitálne poruchy expresie UGT1A1 (ako sú Gilbertov syndróm a Criglerov-Najjarov syndróm) sa spájajú so zníženou aktivitou tohto enzýmu.

U pacientov, ktorí sú pomalými metabolizátormi UGT1A1 (napr. homozygotní pre varianty UGT1A1\*28 alebo \*6), existuje po podaní irinotekánu zvýšené riziko vzniku závažnej neutropénie a hnačky, a to v dôsledku akumulácie SN-38. Podľa údajov z niekoľkých metaanalýz je riziko vyššie u pacientov liečených irinotekánom v dávkach > 180 mg/m<sup>2</sup> (pozri časť 4.4). Na identifikáciu pacientov ohrozených zvýšeným rizikom vzniku závažnej neutropénie a hnačky sa môže použiť genotypizácia UGT1A1. Homozygotná UGT1A1\*28 je prítomná u 8 – 20 % európskej, africkej, blízkovýchodnej a latinskoamerickej populácie. Variant \*6 sa u týchto populácií takmer nevyskytuje. U východoázijskej populácie je frekvencia \*28/\*28 približne 1 – 4 %, 3 – 8 % pre \*6/\*28 a 2 – 6 % pre \*6/\*6. U stredoázijskej a juhoázijskej populácie je frekvencia \*28/\*28 približne 17 %, 4 % pre \*6/\*28 a 0,2 % pre \*6/\*6.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Irinotekán a metabolit SN-38 preukázali mutagénnu aktivitu v teste chromozomálnych aberácii na bunkách CHO *in vitro* ako aj v mikronukleovom teste na myšiach *in vivo*.

V Amesovom teste však ich mutagénny potenciál nebol dokázaný.

U potkanov liečených maximálnou dávkou 150 mg/m<sup>2</sup> (čo je menej ako polovica odporúčanej dávky pre ľudí) podávanou raz týždenne počas 13 týždňov neboli v priebehu 91 týždňov po ukončení liečby hlásené žiadne nádory súvisiace s liečbou.

Štúdie toxicity po podaní jednorazovej a opakovanej dávky irinotekánu sa uskutočnili na myšiach, potkanoch a psoch. Hlavné toxické účinky sa pozorovali na hematopoetickom a lymfatickom systéme. U psov bola hlásená oneskorená hnačka spojená s atrofiou a fokálnou nekrózou črevnej sliznice. U psov sa tiež pozorovala alopecia.

Závažnosť týchto účinkov súvisela s dávkou a bola reverzibilná.

### Reprodukcia

Irinotekán bol teratogénny u potkanov a králikov v dávkach nižších ako terapeutická dávka u ľudí. U potkanov, u mláďat narodených liečeným zvieratám s vonkajšími abnormalitami sa preukázal pokles plodnosti. Tento jav nebol pozorovaný u morfológicky normálnych mláďat. U gravidných potkanov došlo k zníženiu hmotnosti placenty a u potomkov k zníženiu životaschopnosti plodu a k zvýšeniu abnormálneho správania.

## **6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sorbitol (E420)  
kyselina mliečna  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6 (pozri tiež časť 4.2).

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Čas použiteľnosti neotvorených injekčných liekoviek je 3 roky.

Irinotekán roztok je chemicky a fyzikálne stabilný s infúznymi roztokmi (0,9 % (w/v) roztok chloridu sodného a 5 % (w/v) roztok glukózy) po dobu 28 dní pri skladovaní v LDPE alebo PVC nádobách pri teplote 5 °C alebo až 25 °C a je chránený pred svetlom. Po vystavení svetlu bola jeho fyzikálna a chemická stabilita preukázaná po dobu 3 dní.

Z mikrobiologického hľadiska sa musí riedený roztok ihneď použiť. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a zvyčajne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.  
Neuchovávajte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie riedeného lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pre 2 ml

Koncentrát na infúzny roztok je naplnený do 5 ml injekčnej liekovky z jantárového skla typu I uzatvorenej šedou chlórbutylovou zátkou a oranžovým vyklápacím hliníkovým viečkom.

Pre 5 ml

Koncentrát na infúzny roztok je naplnený do 5 ml injekčnej liekovky z jantárového skla typu I uzatvorenej šedou chlórbutylovou zátkou a červeným vyklápacím hliníkovým viečkom.

Pre 15 ml

Koncentrát na infúzny roztok je naplnený do 20 ml injekčnej liekovky z jantárového skla typu I uzatvorenej šedou chlórbutylovou zátkou a oranžovým vyklápacím hliníkovým viečkom.

Pre 25 ml

Koncentrát na infúzny roztok je naplnený do 30 ml injekčnej liekovky z jantárového skla typu I uzatvorenej šedou chlórbutylovou zátkou a oranžovým vyklápacím hliníkovým viečkom.

Pre 50 ml

Koncentrát na infúzny roztok je naplnený do 50 ml injekčnej liekovky z jantárového skla typu I uzatvorenej šedou chlórbutylovou zátkou a oranžovým vyklápacím hliníkovým viečkom.

Veľkosti balenia:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ako v prípade iných antineoplastík, je potrebné pri príprave a zaobchádzaní lieku Irinotecan injekcia postupovať opatrne. Je potrebné využiť ochrannú komoru a nosiť ochranné rukavice a ochranný plášť. Ak nie je k dispozícii ochranná komora, má sa použiť ochranné rúško na ústa a okuliare.

V prípade kontaktu roztoku irinotekánu alebo infúzneho roztoku s kožou sa má postihnuté miesto ihneď a dôkladne umyť mydlom a vodou. V prípade kontaktu roztoku irinotekánu alebo infúzneho roztoku so sliznicami, postihnuté miesto ihneď vymyte vodou.

### Príprava na podanie intravenózneho infúzie:

Rovnako ako všetky iné injekčne aplikované lieky, roztok irinotekánu sa musí pripraviť asepticky (pozri časť 6.3).

Ak spozorujete akékoľvek usadeniny v injekčných liekovkách alebo po riedení, liek je potrebné zlikvidovať v súlade so štandardnými postupmi pre cytotoxické lieky.

Asepticky natiahnite z injekčnej liekovky požadované množstvo roztoku irinotekánu kalibrovanou injekčnou striekačkou a vstrieňte do infúzneho 250 ml vrečka alebo fľaše, ktorá obsahuje buď 0,9 %

roztok chloridu sodného alebo 5 % roztok glukózy. Infúzia sa má potom dôkladne manuálne premiešať krúživým pohybom.

**Likvidácia:**

Len na jednorazové použitie.

Všetky materiály používané na riedenie a podanie majú byť zlikvidované v súlade so štandardnými nemocničnými postupmi vzťahujúcimi sa na cytotoxické lieky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Poľsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0355/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. júla 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. júna 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2023