

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**CAMPTO 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Koncentrát obsahuje irinotecani hydrochloridum trihydricum 20 mg/ml (ekvivalent 17,33 mg/ml irinotekanu).

Jedna 2ml lahvička obsahuje irinotecanum 34,66 mg, ve formě irinotecani hydrochloridum trihydricum 40 mg (40 mg/2 ml)

Jedna 5ml lahvička obsahuje irinotecanum 86,65 mg, ve formě irinotecani hydrochloridum trihydricum 100 mg (100 mg/5 ml)

Jedna 15ml lahvička obsahuje irinotecanum 259,95 mg, ve formě irinotecani hydrochloridum trihydricum 300 mg (300 mg/15 ml)

Pomocné látky se známým účinkem:

45 mg sorbitolu v 1 ml

0,077 mg sodíku v 1ml

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

Přípravek CAMPTO 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

Přípravek CAMPTO 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 KRAS divokého typu, bez předchozí léčby pro metastazující onemocnění či u kterých došlo k selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan (viz bod 5.1).

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

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Jen pro dospělé. Přípravek CAMPTO infuzní roztok je nutno aplikovat do periferní nebo centrální žíly.

**Doporučená dávka:**

V monoterapii (pro dříve léčené pacienty):

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

V kombinované terapii (pro dříve neléčené pacienty):

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

\* CAMPTO + 5FU/FA v dvoutýdenním léčebném režimu

Doporučená dávka přípravku CAMPTO 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, jaká 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 souhrnu údajů o přípravku pro bevacizumab.

Dávkování a způsob podání kapecitabinu jsou uvedeny v bodě 5.1 a dále v souhrnu údajů o přípravku pro kapecitabin.

**Úprava dávky:**

Přípravek CAMPTO 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 CAMPTO 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 přípravku CAMPTO 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 úpravu dávky 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 uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro kapecitabin.

**Délka trvání léčby:**

Léčba přípravkem CAMPTO by měla pokračovat až do průkazu progresu základního onemocnění, či do nepřijatelné toxicity.

### Zvláštní skupiny pacientů

**Porucha funkce jater:** V monoterapii: Úvodní dávka přípravku CAMPTO je u nemocných se stavem tělesné výkonnosti (PS)  $\leq 2$  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 přípravku CAMPTO 350 mg/m<sup>2</sup>,
- Pro nemocné s hladinou bilirubinu v rozmezí 1,5 až 3násobek horní hranice normálního rozmezí je doporučená dávka přípravku CAMPTO 200 mg/m<sup>2</sup>,
- Nemocní s hladinou bilirubinu v rozmezí nad 3násobek horní hranice normálního rozmezí nesmějí být přípravkem CAMPTO léčeni (viz body 4.3 a 4.4).

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

**Porucha funkce ledvin:** Přípravek CAMPTO 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. Přesto je nutno dávku volit pečlivě vzhledem ke zvýšenému výskytu biologických funkcí u této skupiny nemocných. Tato skupina nemocných vyžaduje intenzivní dohled (viz bod 4.4).

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na trihydrát irinotekan-hydrochloridu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bod 6.1
- Chronické zánětlivé onemocnění střev a/nebo střevní obstrukce (viz bod 4.4).
- Kojení (viz body 4.6 a 4.4).
- Hladina bilirubinu > 3násobek horní hranice normálního rozmezí. (viz bod 4.4).
- Těžké poškození kostní dřeně.
- Stav tělesné výkonnosti (PS) >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 CAMPTO 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, přípravek CAMPTO smí být 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 příívodem tekutin při výskytu pozdního průjmu). U takových nemocných doporučujeme léčbu za hospitalizace.

Pokud je přípravek CAMPTO 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 přípravku CAMPTO a dále kdykoliv v období před následujícím cyklem. V monoterapii byla střední doba výskytu první průjmovité stolice 5. den po podání infuze přípravku CAMPTO. 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 přípravek CAMPTO 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 přípravek CAMPTO podáván.

V současné době je doporučenou protiprůjmovou terapii 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 sružení průjmu s těžkou neutropenií (počet neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) je nutno podat k protiprůjmové léčbě profylakticky širokospektré antibiotikum.

V následujících případech je ke zvládnutí průjmu vhodná mimo antibiotickou léčbu 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 přípravkem CAMPTO je doporučeno pravidelné týdenní monitorování kompletního krevního obrazu. Pacient musí být poučen o riziku neutropenie a významu teploty. Febrilní neutropenie (teplota  $> 38$  °C a počet neutrofilů  $\leq 1 \times 10^9/l$ ) je nutno urgentně léčit za hospitalizace intravenózním podáváním širokospektrých antibiotik.

U pacientů s těžkou hematologickou toxicitou je nutno dávku přípravku CAMPTO 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 infuze přípravku CAMPTO 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 další infuzí přípravku CAMPTO 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 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 CAMPTO stanovit s velkou opatrností (viz bod 4.2).

### **Zánětlivé onemocnění střeva a/nebo střevní obstrukce**

Nemocní nesmí být léčeni přípravkem CAMPTO 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 má 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

### **Ostatní**

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

Tento léčivý přípravek obsahuje 45 mg sorbitolu v jednom mililitru, což odpovídá 90 mg v 2ml injekční lahvičce, 225 mg v 5 ml lahvičce a 675 mg v 15 ml 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.

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

Během léčby a nejméně tři měsíce po jejím ukončení je nutná účinná antikoncepce.

Současné podávání irinotekanu s látkami silně inhibujícími (např. ketokonazol) nebo indukujícími (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, třezalka) CYP3A4 mohou měnit metabolismus irinotekanu a je proto třeba se jim vyvarovat (viz bod 4.5).

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

Nelze vyloučit interakce mezi irinotekanem a látkami blokujícími neuromuskulární přenos. Protože přípravek CAMPTO má anticholinesterázovou aktivitu, může prodlužovat neuromuskulární blokádu vyvolanou suxamethoniem a může dojít k antagonizaci neuromuskulární blokády nedepolarizujícími léky.

Několik studií prokázalo, že konkomitantní podání antikonvulziv indukujících CYP3A (např. karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin) vede ke snížení expozice irinotekanu, SN-38 a SN-38 glukuronidu a ke snížení farmakodynamického efektu. Účinky takových antikonvulziv se odráží v poklesu plochy pod koncentrační křivkou (AUC) SN-38 a SN-38 glukuronidu o 50 % nebo více. Vedle indukce cytochromu P450 3A, může ve snížené expozici irinotekanu a jeho metabolitů hrát roli i zvýšená glukuronidace a zvýšená biliární exkrece.

Ve studii bylo prokázáno, že současné podání ketokonazolu vedlo ke snížení AUC APC o 87 % a ke zvýšení AUC SN-38 o 109 % v porovnání se stavem, kdy byl irinotekan podán samotný.

U nemocných, kteří současně berou léky, o kterých je známo, že mohou inhibovat (např. ketokonazol) nebo indukovat (např. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin) metabolismus léků cytochromem P450 3A4, je nutná zvýšená opatrnost. Souběžné podávání irinotekanu s těmito látkami inhibujícími/indukujícími metabolickou cestu může pozměnit metabolismus irinotekanu, a je proto třeba se ho vyvarovat (viz bod 4.4).

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

Třezalka snižuje plazmatickou hladinu SN-38, a proto nesmí být podávána společně s irinotekanem (viz bod 4.3).

Současné podávání fluoruracilu a kyseliny listové v kombinovaných režimech nemění farmakokinetiku irinotekanu.

Atazanavir-sulfát: Současné podání atazanavir-sulfátu, inhibitoru CYP3A4 a UGT1A1, má potenciál ke zvýšení systémové expozice aktivního metabolitu irinotekanu SN-38. Lékař to má vzít v úvahu při současném podávání těchto léků.

### **Interakce obvyklé u všech cytotoxických přípravků**

Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolických příhod je u nádorových onemocnění používání antikoagulancií běžné. Jsou-li jako antikoagulancia indikovány antagonisté vitamínu K, je vyžadována zvýšená frekvence sledování INR (International Normalised Ratio), vzhledem k jejich úzkému terapeutickému oknu, vysoké individuální variabilitě v trombogenicitě krve a možným interakcím mezi perorálními antikoagulancii a protinádorovou chemoterapií.

*Současné podání je kontraindikováno:*

- Vakcína žluté zimnice: riziko fatální generalizované reakce na vakcínu.
- Živé atenuované vakcíny: Riziko generalizovaných reakcí na vakcíny, potenciálně fatálních. Současné užívání je kontraindikováno v průběhu léčby irinotekanem a šest měsíců po ukončení chemoterapie.

Mrtvé nebo inaktivované vakcíny mohou být podány, ale odpověď na tyto vakcíny může být snížena.

*Současné podání se nedoporučuje:*

Kde to je možné, používá se inaktivovaná vakcína (poliomyelitida).

- Fenytoin: Riziko exacerpace křečí vyplývající ze snížení absorpce fenytoinu trávicím ústrojím způsobené cytotoxickými léky.

*Lékové kombinace, které je třeba vzít v úvahu*

- Cyklosporin, takrolimus: masivní imunosuprese s rizikem lymfoproliferace

Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil irinotekanu je ovlivněn cetuximabem nebo naopak.

Výsledky ze studie lékové interakce neukázaly žádný signifikantní vliv bevacizumabu na farmakokinetiku irinotekanu a jeho aktivního metabolitu SN-38. Nicméně to nevylučuje zvýšení toxicity vzhledem k farmakologickým vlastnostem obou přípravků.

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

## **Těhotenství**

Neexistují údaje o použití přípravku CAMPTO 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, zvláště během prvního trimestru, pokud není jednoznačně nezbytné. Přínos léčby proti možnému riziku na plod musí být hodnocen v každém jednotlivém případě.

Ženy ve fertilním věku /antikoncepce u mužů a žen:

Ženy ve fertilním věku a muži musí po dobu léčby a 3 měsíce po jejím ukončení užívat účinnou antikoncepci.

## **Fertilita**

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

## **Kojení**

Není známo, zda je irinotekan vylučován do mateřského mléka. U potkanů s laktací byl detekován značený <sup>14</sup>C-irinotekan v mléku. Proto, vzhledem k možnostem nežádoucích účinků u kojených dětí musí být po dobu terapie přípravkem CAMPTO kojení přerušeno (viz bod 4.3).

## **4.7 Účinky 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 přípravku CAMPTO a doporučit jim, aby při výskytu těchto příznaků neřídili motorová vozidla či neobsluhovali stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### **KLINICKÉ STUDIE**

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, myóza a zvýšené slinění, vyskytující se během infuze přípravku CAMPTO nebo v prvních 24 hodinách po infuzi. Tyto příznaky vymizí po podání atropinu (viz bod 4.4).

### **MONOTERAPIE**

U 765 pacientů léčených přípravkem CAMPTO v doporučené dávce 350 mg/m<sup>2</sup> v monoterapii byly pozorovány následující nežádoucí účinky hodnocené jako možné či pravděpodobně související s podáním přípravku CAMPTO. 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 ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Nežádoucí účinky hlášené při monoterapii přípravkem CAMPTO (350 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním 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	Neutropenie
	Velmi časté	Anémie
	Časté	Trombocytopenie
	Časté	Febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Cholinergní syndrom
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem
	Velmi časté	Zvracení
	Velmi časté	Nauzea
	Velmi časté	Bolest břicha
	Časté	Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Alopecie (reverzibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Zánět sliznice
	Velmi časté	Pyrexie*
	Velmi časté	Astenie*
Vyšetření**	Časté	Zvýšený kreatinin v krvi
	Časté	Zvýšené transaminázy (ALT a AST)
	Časté	Zvýšený bilirubin
	Časté	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. Střední doba výskytu první průjmovité stolice byla 5 dní po infuzi přípravku CAMPTO.

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

**Neutropenie** byla popsána u 78,7 % pacientů, z toho těžká (počet neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) u 22,6 % pacientů. V 18 % hodnotitelných cyklů došlo k poklesu počtu neutrofilů na hodnoty pod  $1 \times 10^9/l$  včetně 7,6 % s počtem neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$ . K plné úpravě obvykle došlo do 22. dne.

**Horečka s těžkou neutropenií** 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** ( $< 100 \times 10^9/l$ ) byla zjištěna u 7,4 % pacientů a v 1,8 % cyklů, kdy u 0,9 % byl počet trombocytů  $\leq 50 \times 10^9/l$  (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.

\***Těžká astenie** se objevila u méně než 10 % pacientů léčených v monoterapii. Horečka 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 CAMPTO/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 CAMPTO/5FU/FA samotný.

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

Přípravek CAMPTO byl hodnocen v kombinaci s 5-FU 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 přípravku CAMPTO a 5FU/FA v dvoutýdenním režimu doporučenou dávkou přípravku CAMPTO 180 mg/m<sup>2</sup> byly pozorovány následující nežádoucí účinky hodnocené jako možné či pravděpodobně související s podáním přípravku CAMPTO.

### **Nežádoucí účinky hlášené při kombinované terapii přípravkem CAMPTO (180 mg/m<sup>2</sup> v dvoutýdenním režimu)**

<b>Třídy orgánových systémů podle</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Preferovaný termín</b>
---------------------------------------	------------------	---------------------------

<b>datová báze MedDRA</b>		
Infekce a infestace	Časté	Infekce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie
	Velmi časté	Neutropenie
	Velmi časté	Anémie
	Časté	Febrilní neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Cholinergní syndrom
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem <sup>#</sup>
	Velmi časté	Zvracení <sup>#</sup>
	Velmi časté	Nauzea <sup>#</sup>
	Časté	Bolest břicha
	Časté	Zácpa <sup>##</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Alopecie (reverzibilní)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Zánět sliznice
	Velmi časté	Astenie
	Časté	Pyrexie
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšené transaminázy (ALT a AST)
	Velmi časté	Zvýšený bilirubin
	Velmi časté	Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi
Amylázy a/nebo lipáza	Velmi vzácné	Zvýšená amyláza a lipáza

### Popis vybraných nežádoucích účinků (kombinovaná terapie)

<sup>#</sup>**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).

<sup>##</sup>**Obstipace** v důsledku podání přípravku CAMPTO 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.

**Horečka s těžkou neutropenií** byla popsána u 3,4 % pacientů a v 0,9 % cyklů.

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  $\leq 50 \times 10^9/l$ ) 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 přípravku CAMPTO nebyla jasně prokázána.

**Horečka 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.

## JINÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY HLÁŠENÉ V KLINICKÝCH STUDIÍCH S TÝDENNÍM REŽIMEM PŘÍPRAVKU CAMPTO

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).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Preferovaný termín
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>• Hypersenzitivní 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>• Parestesie</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> <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> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <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 průjmem a zvracením</li> <li>• Zvýšení hladin transamináz v séru (tj. AST a ALT) při absenci progresivních jaterních metastáz byly hlášena 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**

Bylo hlášeno předávkování dávkou přibližně dvojnásobnou, než je dávka doporučená, což může být fatální. Nejdůležitějšími nežádoucími účinky byly těžká neutropenie a těžký průjem. Pro přípravek CAMPTO není známo antidotum. Je nutná maximální podpurná péče k prevenci dehydratace při průjmu a léčba infekčních komplikací.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika

ATC kód: L01XX19.

#### Mechanismus účinku

#### **Experimentální údaje**

Irinotecan je semisyntetický derivát camptothecinu. 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 řetězcích 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 významně 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 vincristin a doxorubicin).

Kromě cytostatické 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 klinického zkoušení fáze III bylo zařazeno 385 dříve neléčených nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli léčeni buď ve dvoutýdenním režimu (viz *bod Dávkování a způsob podávání*) nebo v týdenním režimu. Ve dvoutýdenním léčebném režimu byl v den 1 podán přípravek CAMPTO 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 2-hodinové intravenózní infuzi) a fluoruracil (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 přípravek CAMPTO v dávce 80 mg/m<sup>2</sup> a následně infuze kyseliny folinové (500 mg/m<sup>2</sup> formou 2-hodinové intravenózní infuze), a poté fluoruracil (2300 mg/m<sup>2</sup> ve 24- hodinové intravenózní infuzi) po dobu 6 týdnů.

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

	Kombinované režimy (n=198)		Týdenní schéma (n=50)		Schéma každé 2 týdny (n=148)	
	CAMPTO +5FU/FA	5FU/FA	CAMPTO +5FU/FA	5FU/FA	CAMPTO +5FU/FA	5FU/FA
Procento odpovědi (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p value	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Střední doba do progresse (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 přípravku CAMPTO + 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 přípravku CAMPTO + 5FU/FA a 2,4 % při léčbě samotnou kombinací 5FU/FA.

Střední doba do trvalého zhoršení celkového stavu byla výrazně delší ve skupině léčených přípravkem CAMPTO 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 přípravkem CAMPTO. Zhodnocení poměru Celkový zdravotní stav/ kvalita života bylo mírně (i když nesignifikantně) lepší ve skupině s přípravkem CAMPTO, což potvrzuje, že přípravek CAMPTO v kombinovaném režimu je efektivní, aniž by negativně ovlivnilo 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 CAMPTO/5FU/FA jako léčby první linie metastazujícího karcinomu tlustého střeva nebo konečníku. Přidání bevacizumabu ke kombinaci CAMPTO/5FU/FA vedlo ke statisticky významnému prodloužení celkové doby přežívání. Klinický přínos, měřeno celkovým přežíváním, 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:

	<b>AVF2107g</b>	
	<b>Skupina 1 CAMPTO/5FU/FA + Placebo</b>	<b>Skupina 2 CAMPTO/5FU/FA + Avastin<sup>a</sup></b>
Počet pacientů	411	402
Celková doba přežívání		
Střední doba (měsíců)	15,6	20,3
95% Interval spolehlivosti	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Míra rizik <sup>b</sup>		0,660
Hodnota p		0,00004
Přežívání do progresse onemocnění		
Střední doba (měsíců)	6,2	10,6
Míra rizik		0,54
Hodnota p		<0.0001
Celková četnost odpovědi na léčbu		
Četnost (%)	34,8	44,8
95% interval spolehlivosti	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Hodnota p		0,0036
Trvání odpovědi na léčbu		
Střední doba (měsíců)	7,1	10,4
25–75 percentil (měsíců)	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 (5-FU/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 statem genu KRAS byl 64%.

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

Proměnná/statistika	Celková populace		Populace s KRAS divokého typu	
	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	
<b>PFS</b>				
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 5-FU/FA

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



PFS= přežívání 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 přežívání 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 7-denní přestávkou), irinotekan (200 mg/m<sup>2</sup> jako 30-minutová infuze 1. den každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg jako 30- až 90- minutová 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 7-denní přestávkou), oxaliplatinou (130 mg/m<sup>2</sup> jako 2-hodinová infuze 1. den každé 3 týdny) a bevacizumab (7,5 mg/kg jako 30- až 90- minutová 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 metastatickým kolorektálním karcinomem v třítydenním dávkovacím režimu, u kterých selhala předchozí terapie s fluoruracilem. Účinnost CAMPTO byla vyhodnocena u 765 pacientů s dokumentovanou progresí při terapii 5-FU v době zařazení do studie.

	Fáze III					
	CAMPTO versus podpůrná léčba			CAMPTO versus 5FU		
	CAMPTO n=183	Podpůrná léčba n=90	hodnoty p	CAMPTO n=127	5FU n=129	hodnoty p
Přežití 6 měsíců bez progresse (%)	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 progresse bylo 30 % a střední doba přežití 9 měsíců. Střední doba do progresse onemocnění byla 18 týdnů.

Kromě toho byly provedeny nekomparativní studie 2. fáze, v nichž bylo léčeno 304 nemocných dávkou 125 mg/m<sup>2</sup> v 90-minutové 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 týdenním režimu dávkami od 125 mg/m<sup>2</sup> byl pozorován obdobný bezpečnostní profil jako u 3 týdenního 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 nichž 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 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCLCP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
<b>Cetuximab</b>									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

CI= interval spolehlivosti

DCR= 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 přežívání

PFS= přežívání do progresu

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

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

Uridin difosfát-glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1) se podílí na metabolické inaktivaci aktivního metabolitu irinotekanu SN-38 na inaktivní SN-38 glukuronid (SN-38G). Gen UGT1A1 je vysoce

polymorfni, což má za následek individuální variabilitu v kapacitě metabolismu. Jednou ze specifických změn genu UGT1A1 je známá jako polymorfismus v promotorové oblasti UGT1A1\*28. Tato změna spolu s dalšími kongenitálními poruchami UGT1A1 (jako Crigler-Najjar a Gilbert's syndromy) jsou spojovány se sníženou aktivitou tohoto enzymu. Údaje z metaanalýzy naznačují, že u pacientů s Crigler-Najjar syndromem (typu 1 a 2) nebo těch, kteří jsou homozygotní v UGT1A1\*28 alele (Gilbert's syndrom) je zvýšené riziko hematologické toxicity (stupně 3 a 4) po podání irinotekanu ve středně vysokých nebo vysokých dávkách (>150 mg/m<sup>2</sup>). Vztah mezi genotypem UGT1A1 a výskytem průjmu způsobeného irinotekanem nebyl stanoven.

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ve studii fáze I se 60 nemocnými a dávkovým režimem 100 až 750 mg/m<sup>2</sup> ve 30-minutové infuzi každé 3 týdny byl u irinotekanu prokázán bifázický nebo trifázický eliminační profil. Průměrná hodnota plazmatické clearance byla 15 l/h/m<sup>2</sup> a objemová distribuce v ustáleném stavu (V<sub>ss</sub>): 157 l/m<sup>2</sup>. Průměrná hodnota plazmatického poločasu první fáze trifázického modelu byla 12 minut, druhé fáze 2,5 hodiny a poločas terminální fáze byl 14,2 hodiny. U SN-38 byla zjištěn bifázický eliminační profil s průměrnou hodnotou terminálního eliminačního poločasu 13,8 hodin. 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 respektive 56 ng/ml a průměrná hodnota plochy pod koncentrační křivkou (AUC) byla 34 µg.h/ml resp. 451 ng.h/ml. U SN-38 byla zjištěna široká interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů.

Ve studiích fáze II byla provedena populační farmakokinetická analýza irinotekanu u 148 nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených různými schémata a dávkami. Farmakokinetické parametry stanovené pro tříkpartmentový model byly obdobné jako parametry pozorované ve fázi I. Všechny studie prokázaly, že expozice irinotekanu (CPT-11) a SN-38 stoupají proporcionalně s dávkou podaného CPT-11; jejich farmakokinetika je nezávislá na počtu předchozích cyklů a dávkovém schématu.

Plazmatická vazba na bílkoviny byla *in vitro* přibližně 65 % u irinotekanu a 95 % u SN-38.

Studie hmotnostní rovnováhy a metabolismu se 14 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:

- Hydrolyza karboxylesterázou na aktivní metabolit SN-38, který je eliminován zejména glukuronizací 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. Pouze SN-38 má významnou cytotoxickou aktivitu.

Clearance irinotekanu klesá asi o 40 % u nemocných s bilirubinemií mezi 1,5 a 3-násobkem horní hranice normálního rozmezí. U těchto nemocných vede dávka 200 mg/m<sup>2</sup> vede k plazmatické expozici

srovnatelné s expozicí pozorované při dávce 350 mg/m<sup>2</sup> u nemocných s normálními parametry jaterních funkcí.

#### **Farmakokinetická/farmakodynamická data**

Stupeň hlavních toxických reakcí vázaných na přípravek CAMPTO (tj. leukopenie, neutropenie a průjem) je vázán k expozici (AUC) mateřské látky a metabolitu SN-38. Byla zjištěna signifikantní korelace mezi hematologickou toxicitou (nížší minimální hodnoty – nadir-leukocytů a neutrofilů) nebo intenzitou průjmu a hodnotami AUC irinotekanu a metabolitu SN-38 při monoterapii.

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

Irinotekan a SN-38 prokázaly *in vitro* mutagenní aktivitu při testu chromozomální aberace na buňkách 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 lidí) nebyly v období 91 týdnů po ukončení terapie pozorovány žádné tumory vázané na terapii.

Studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podání přípravku CAMPTO 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 střešní sliznice. U psů docházelo i k alopecii.

Závažnost těchto příznaků byla vázaná na dávku a příznaky byly reverzibilní.

#### **Reprodukce**

Irinotekan měl teratogenní účinky u potkanů a králíků v dávkách nižších než léčebná dávka pro lidi. U potkanů prokazovala mláďata s vnějšími abnormalitami narozená léčeným zvířatům snížení fertility. Tento příznak 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, roztok hydroxidu sodného 1 mol/l, kyselina chlorovodíková (k úpravě pH), voda pro injekci.

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti neotevřené lahvičky:

2 roky pro balení 40 mg/2 ml

3 roky pro balení 100 mg/5 ml a 300 mg/15 ml

Roztok přípravku CAMPTO je nutno použít ihned po naředění, neboť neobsahuje antibakteriální konzervační látku. Je-li naředění provedeno za přísných aseptických podmínek (např. v laminárním

boxu) je nutno roztok přípravku CAMPTO použít (ukončení infuze) do 12 hodin při pokojové teplotě či do 24 hodin při uložení za teploty 2-8°C po prvním otevření.

Následující podmínky se uplatňují pro přípravek v polypropylenových lahvičkách. Roztok přípravku CAMPTO je kompatibilní s 0,9% fyziologickým roztokem a s 5% roztokem glukózy po dobu nejvýše 28 dní pokud je uchováván v LDPE nebo PVC obalech při teplotě 5°C nebo při 30°C/pokojové vlhkosti a chráněn před světlem. Pokud je vystaven světlu, kompatibilita je stanovena nejvýše na 3 dny.

Avšak doporučuje se z důvodů snížení mikrobiologického rizika, aby byl roztok připraven těsně před použitím a podání infuze by mělo být zahájeno ihned po přípravě. Pokud není použit okamžitě po naředění, podmínky a doba uchovávání před použitím jsou v zodpovědnosti uživatele a za normálních okolností by neměly překročit 24 hodin při teplotě 2 až 8°C, pokud nebylo rozpuštění/naředění (atd.) prováděno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Injekční lahvička z hnědého polypropylenu, pryžová zátka, hliníkový uzávěr, plastový disk „flip-off“, krabička

40 mg/2ml

100 mg/5ml

300 mg/15ml

Velikost balení: 1 injekční lahvička

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

Jako u jiných cytostatik je třeba při přípravě i zacházení s přípravkem CAMPTO zvýšené opatrnosti. Je třeba používat brýle, masku a rukavice.

Pokud dojde ke kontaktu pokožky s roztokem přípravku CAMPTO nebo infuzním roztokem, omyjte ji okamžitě pečlivě vodou a mýdlem. Dojde-li ke kontaktu roztoku přípravku CAMPTO nebo infuzního roztoku se sliznicemi, opláchněte je ihned vodou.

#### **Příprava intravenózní infuze**

Jako u jiných intravenózních látek JE NUTNO ROZTOK PŘÍPRAVKU CAMPTO PŘIPRAVIT ASEPTICKY (viz bod 6.3).

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

Za aseptických podmínek aspirujte požadovaný objem roztoku přípravku CAMPTO z lahvičky kalibrovanou injekční stříkačkou a vstříkněte do 250ml infuzního vaku nebo lahve s obsahem buď 0,9% fyziologického roztoku nebo 5% roztoku glukózy. Roztok opatrně promíchejte otáčením v ruce.

#### **Likvidace materiálu**

Veškerý materiál použitý pro ředění a podávání je třeba zlikvidovat podle standardních nemocničních postupů vyžadovaných u cytostatik.

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

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

44/014/98-C

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

Datum první registrace: 15. 4. 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 2. 2012

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

25. 9. 2018