

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irinotecan medac, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego, co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

Jedna fiolka z 2 ml leku zawiera 40 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego (40 mg/2 ml).  
Jedna fiolka z 5 ml leku zawiera 100 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego (100 mg/5 ml).  
Jedna fiolka z 15 ml leku zawiera 300 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego (300 mg/15 ml).  
Jedna fiolka z 25 ml leku zawiera 500 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego (500 mg/25 ml).  
Jedna fiolka z 50 ml leku zawiera 1000 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego (1000 mg/50 ml).

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

*Sorbitol (E 420)*

Lek zawiera 45 mg sorbitolu w każdej ml.

*Sód*

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty, żółty roztwór

pH 3,0 – 3,8

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Lek Irinotecan medac jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego i odbytnicy

- w monoterapii, u pacjentów po niepowodzeniu terapii 5-fluorouracylem.
- w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym, u pacjentów nieleczonych uprzednio chemioterapią w zaawansowanym stadium choroby.

Lek Irinotecan medac w skojarzeniu z cetuksymabem jest stosowany w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego i odbytnicy, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego (ang. wild-type), którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia choroby rozsianej lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu.

Lek Irinotecan medac w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest stosowany w leczeniu pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego lub odbytnicy.

Lek Irinotecan medac w skojarzeniu z kapecytabiną i bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego i odbytnicy.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Irynotekan należy podawać wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu cytostatyków, pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Lek przeznaczony wyłącznie dla osób dorosłych.

##### Dawkowanie

*W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych):*

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m<sup>2</sup> i jest podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut (patrz punkty 4.4 i 6.6).

*W terapii skojarzonej (u pacjentów wcześniej nieleczonych):*

Bezpieczeństwo oraz skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) zostały określone w następującym schemacie dawkowania (patrz punkt 5.1).

*Irynotekan plus 5-FU/FA w schemacie co dwa tygodnie:*

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 180 mg/m<sup>2</sup> i jest podawana raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut, po którym podaje się we wlewie kwas folinowy oraz 5-fluorouracyl.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania stosowanego równocześnie cetuksymabu można znaleźć w informacji dołączonej do tego produktu leczniczego. Zwykle stosuje się taką samą dawkę irynotekanu jaka była podana w ostatnim cyklu poprzedniego schematu leczenia zawierającego irynotecan. Irinotecan nie należy podawać wcześniej niż po godzinie od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego dla bewacyzumabu.

##### Modyfikacje dawki

Irynotekan należy podawać po odpowiednim zmniejszeniu się wszystkich działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 według skali toksyczności NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) oraz po całkowitym ustąpieniu biegunki spowodowanej podawaniem leku.

Dawkę irynotekanu i 5-FU w kolejnym wlewie należy zmniejszyć i dostosować do stopnia działań niepożądanych, które wystąpiły podczas poprzedniego cyklu leczenia. Leczenie należy opóźnić o 1 lub 2 tygodnie, aby mogły ustąpić działania niepożądane spowodowane podawaniem leku.

Dawkę irynotekanu i (lub) 5-FU należy zmniejszyć o 15 – 20 % w przypadku wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- Toksyczność hematologiczna (neutropenia 4. stopnia, gorączka neutropeniczna [neutropenia 3. – 4. stopnia oraz gorączka 2. – 4. stopnia], trombocytopenia i leukopenia [4. stopnia]).
- Toksyczność niehematologiczna (3. – 4. stopnia).

Należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki cetuksymabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem zgodnych z informacją dołączoną do tego produktu leczniczego.

W przypadku podawania bewacyzumabu w terapii skojarzonej irynotekan/5-FU/FA, należy stosować się do zaleceń dotyczących modyfikacji dawki zawartych w charakterystyce produktu leczniczego dla bewacyzumabu.

W przypadku podawania w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej zalecane jest zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla kapecytabiny. Należy również zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki w schemacie dawkowania skojarzonego, zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego dla kapecytabiny.

### Czas trwania leczenia

Leczenie irynotekaniem należy kontynuować do wystąpienia progresji procesu chorobowego lub niedopuszczalnej toksyczności.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W monoterapii:

Dawkę początkową irynotekanu należy dostosować do poziomu bilirubiny we krwi (do 3-krotnej wartości górnej granicy normy [GGN]) u pacjentów w stanie ogólnym  $\leq 2$  według klasyfikacji WHO. U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50 %, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), dlatego ryzyko uszkodzenia krwi jest większe. Z tego względu, w tej grupie pacjentów zaleca się wykonywanie raz w tygodniu pełnej morfologii krwi.

- U pacjentów ze stężeniem bilirubiny 1,5-krotnie większym niż GGN, zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m<sup>2</sup>.
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy większe niż GGN, zalecana dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Pacjenci ze stężeniem bilirubiny ponad 3-krotnie większym niż GGN nie powinny być leczeni irynotekaniem (patrz punkt 4.3 i 4.4).

W terapii skojarzonej:

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami wątroby leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie zaleca się stosowania irynotekanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych irynotekanu u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak, w związku z częstszym występowaniem zaburzeń czynności narządów w tej grupie pacjentów, dawkę leku należy dobierać szczególnie ostrożnie. Ta grupa pacjentów wymaga szczególnie intensywnego nadzoru (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji z irynotekaniem należy podawać do żyły obwodowej lub głównej.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przewlekłe zapalenie jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Stężenie bilirubiny większe niż 3-krotna wartość GGN (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan sprawności według klasyfikacji WHO > 2.
- Równoczesne stosowanie preparatów dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe informacje dotyczące przeciwwskazań dla cetuksymabu lub bewacyzumabu, znajdują się w materiałach informacyjnych dla tych produktów leczniczych.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Biorąc pod uwagę rodzaj i częstość zdarzeń niepożądanych, irynotekan może być stosowany jedynie, gdy przewidywane korzyści leczenia przeważają nad możliwym ryzykiem terapeutycznym w następujących przypadkach:

- U pacjentów, u których występuje ryzyko powikłań, zwłaszcza tych, których stan sprawności według klasyfikacji WHO = 2.
- W rzadkich przypadkach, gdy można podejrzewać, że pacjent nie będzie w stanie przestrzegać zaleceń dotyczących postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego i długotrwałego leczenia przeciwbiegunkowego, w połączeniu z przyjmowaniem dużych ilości płynów w razie opóźnionej biegunki). W przypadku tych pacjentów zaleca się ścisły nadzór szpitalny.

W monoterapii irynotekan stosuje się zwykle w schemacie leczenia: 1 dawka co trzy tygodnie. Jednakże u pacjentów, u których konieczna jest dokładniejsza obserwacja lub u osób szczególnie narażonych na ryzyko ciężkiej neutropenii, można rozważyć podawanie leku w schemacie dawkowania: 1 dawka co tydzień (patrz punkt 5.1).

#### Opóźniona biegunka

Należy poinformować pacjentów o istniejącym ryzyku, że po ponad 24 godzinach od podania irynotekanu, lub w dowolnym momencie przed rozpoczęciem kolejnego kursu terapii, może wystąpić opóźniona biegunka. W monoterapii pierwszy płynny stolec występował przeciętnie w 5 dniu po infuzji irynotekanu. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu biegunki i szybko rozpocząć właściwe leczenie.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem biegunki należą osoby po uprzedniej radioterapii okolic brzucha/miednicy, pacjenci z podwyższoną wyjściowo leukocytozą, chorzy w stanie sprawności według klasyfikacji WHO  $\geq 2$ , oraz kobiety. Niewłaściwie leczona biegunka może stanowić zagrożenie dla życia, zwłaszcza gdy jednocześnie występuje neutropenia.

Po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć picie dużych ilości napojów zawierających sole mineralne i natychmiast rozpocząć odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. Leczenie przeciwbiegunkowe powinno zostać przepisane przez oddział szpitalny, w którym irynotekan został podany. Po wypisaniu ze szpitala, pacjent powinien zaopatrzyć się w przepisane produkty lecznicze, aby w razie wystąpienia biegunki natychmiast rozpocząć jej leczenie. Ponadto pacjent powinien zawsze informować lekarza lub oddział szpitalny podający irynotekan o wystąpieniu biegunki.

Zalecane obecnie leczenie przeciwbiegunkowe polega na podawaniu dużych dawek loperamidu (pierwsza dawka 4 mg, a następnie 2 mg co 2 godziny). Leczenie to należy kontynuować bez jakichkolwiek zmian przez 12 godzin po ostatnim wystąpieniu płynnego stolca. W żadnym razie nie powinno się stosować loperamidu dłużej niż przez 48 godzin, z uwagi na niebezpieczeństwo niedrożności porażennej jelit oraz nie krócej niż przez 12 godzin.

Oprócz leczenia przeciwbiegunkowego, profilaktycznie powinno się stosować antybiotyki o szerokim zakresie działania, zwłaszcza gdy biegunce towarzyszy ciężka neutropenia (liczba neutrofilów mniejsza niż 500 komórek/mm<sup>3</sup>).

Poza zastosowaniem antybiotyków, w leczeniu biegunki zaleca się hospitalizację w następujących przypadkach:

- Biegunka z towarzyszącą gorączką
- Biegunka stopnia ciężkiego (wymagająca dożylnego uzupełniania płynów)
- Biegunka utrzymująca się po 48 godzinach leczenia dużymi dawkami loperamidu

Nie należy podawać loperamidu profilaktycznie, nawet pacjentom, u których opóźnione biegunki występowały w poprzednich cyklach leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka zalecane jest zmniejszenie dawki w kolejnych cyklach leczenia (patrz punkt 4.2).

### Hematologia

W badaniach klinicznych częstość występowania neutropenii stopnia 3. i 4. według skali NCI-CTI była znacznie wyższa u pacjentów, u których stosowano wcześniej napromienianie miednicy/jamy brzusznej, niż u osób, u których nie stosowano takiego napromieniania. Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii stopnia 3. i 4. w trakcie pierwszego cyklu leczenia było także znacznie wyższe u pacjentów z wyjściowym stężeniem bilirubiny całkowitej w surowicy wynoszącym co najmniej 1,0 mg/dl, w porównaniu z osobami, u których stężenie bilirubiny było niższe niż 1,0 mg/dl.

W czasie leczenia irynotekaniem zaleca się wykonywanie co tydzień pełnych kontrolnych badań morfologii krwi. Należy poinformować pacjentów o ryzyku neutropenii i znaczeniu wystąpienia gorączki. Neutropenia z gorączką (temperatura > 38°C i liczba neutrofilów ≤ 1000 komórek/mm<sup>3</sup>) wymaga pilnego leczenia szpitalnego za pomocą dożylnych antybiotyków o szerokim spektrum działania.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, zalecane jest zmniejszenie dawki w kolejnych kursach leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką biegunką zwiększa się ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej. U pacjentów z ciężką biegunką należy wykonać pełne badanie morfologii krwi.

### Zaburzenia czynności wątroby

Badania parametrów czynności wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym cyklem terapii.

Cotygodniowe badania morfologii krwi obwodowej zalecane są u pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy większym niż GGN, u których zmniejszony klirens irynotekanu (patrz punkt 5.2) zwiększa ryzyko toksyczności hematologicznej. Zalecenia dla pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż 3-krotna wartość GGN znajdują się w punkcie 4.3.

### Nudności i wymioty

Profilaktyczne zastosowanie środków przeciwwymiotnych jest zalecane przed każdym podaniem irynotekanu. Nudności i wymioty obserwowane są często. Pacjenci, u których wystąpią wymioty związane z opóźnioną biegunką, powinni zostać jak najszybciej poddani leczeniu szpitalnemu.

### Ostry zespół cholinergiczny

W razie wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (określanego jako wczesna biegunka oraz inne objawy podmiotowe i przedmiotowe, takie jak: pocenie się, bolesne skurcze brzucha, zwężenie źrenic i nadmierne ślinienie się) należy, jeśli nie ma klinicznych przeciwwskazań (patrz punkt 4.8), podać podskórnie siarczan atropiny w dawce 0,25 mg.

Takie objawy mogą pojawiać się w trakcie infuzji irynotekanu lub krótko po jej zakończeniu i uważa się, że są związane z hamowaniem aktywności cholinesterazy przez związek macierzysty irynotekanu. Należy oczekiwać ich częstszego występowania przy stosowaniu większych dawek irynotekanu. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów chorych na astmę. U pacjentów, u których występował wcześniej ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zalecane jest profilaktyczne stosowanie siarczuanu atropiny podczas podawania kolejnych dawek irynotekanu.

### Zaburzenia oddechowe

Śródmiąższowe zapalenie płuc manifestujące się jako zmiany naciekowe w płucach występuje rzadko podczas leczenia irynotekanem. Śródmiąższowe zapalenie płuc może prowadzić do śmierci.

Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc są: stosowanie produktów leczniczych uszkadzających płuca, radioterapia oraz podawanie czynnika stymulującego rozwój kolonii (ang. colony stimulating factor, CSF). Pacjentów z czynnikami ryzyka należy przed leczeniem oraz podczas leczenia irynotekanem uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ze strony układu oddechowego.

### Wynacznienie

Chociaż irynotekan nie jest znany jako związek o działaniu drażniącym, należy zachować ostrożność i nie dopuścić do wynacznienia leku. Należy monitorować miejsce wlewu w kierunku objawów zapalenia. W przypadku wystąpienia wynacznienia produktu zalecane jest przepłukanie miejsca wynacznienia i przyłożenie lodu.

### Pacjenci w podeszłym wieku

W związku z częstszym występowaniem zaburzeń czynności narządów, a zwłaszcza zaburzeń czynności wątroby, u pacjentów w podeszłym wieku należy szczególnie ostrożnie dobierać dawkę (patrz punkt 4.2).

### Pacjenci z przewlekłym, nieswoistym zapaleniem jelit i (lub) niedrożnością jelit

Irynotekanu nie należy podawać dopóki nie ustąpi u pacjenta niedrożność jelit (patrz punkt 4.3).

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Obserwowano wzrost stężenia kreatyniny lub azotu mocznikowego w surowicy. Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek. Te zdarzenia zazwyczaj przypisywano powikłaniom zakażeń lub odwodnieniu związanemu z nudnościami, wymiotami lub biegunką. Stwierdzono także rzadkie przypadki zaburzeń czynności nerek, spowodowane zespołem rozpadu guza. Nie przeprowadzono dalszych badań w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2 i 5.2).

### Radioterapia

U pacjentów, którzy wcześniej otrzymali napromienianie miednicy/jamy brzusznej istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia mielosupresji po podaniu irynotekanu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia irynotekaniem pacjentów, którzy wcześniej otrzymali napromienianie dużych powierzchni ciała (np. napromienianie > 25 % szpiku kostnego oraz w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia irynotekaniem). W tej populacji pacjentów może być konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia serca

Po zastosowaniu leczenia irynotekaniem obserwowano niedokrwienie mięśnia sercowego, głównie u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą serca, innymi czynnikami ryzyka chorób serca lub u których stosowano wcześniej chemioterapię cytotoksyczną (patrz punkt 4.8). W związku z powyższym należy ściśle monitorować pacjentów, dla których występują znane czynniki ryzyka. Należy również podjąć działania mające na celu zminimalizowanie wszystkich możliwych do zmodyfikowania czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie i hiperlipidemia).

### Zaburzenia naczyniowe

Rzadko z leczeniem irynotekaniem wiązano incydenty zakrzepowo-zatorowe (zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył i zakrzepica zatorowa tętnic) u pacjentów, u których oprócz nowotworu występowały liczne czynniki ryzyka.

### Efekt immunosupresyjny i (lub) zwiększona podatność na zakażenia

Podanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z zaburzoną odpornością w wyniku stosowania chemioterapeutyków, w tym irynotekanu, może prowadzić do wystąpienia poważnych lub prowadzących do zgonu zakażeń. Należy unikać szczepienia żywymi szczepionkami pacjentów otrzymujących irynotekan. Można podawać szczepionki zawierające martwe lub inaktywowane organizmy, jednakże odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

### Substancje pomocnicze

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Dziedziczna nietolerancja fruktozy może nie być jeszcze zdiagnozowana u niemowląt i małych dzieci (w wieku poniżej 2 lat). Produkty lecznicze (zawierające sorbitol/fruktozę) podawane dożylnie mogą stanowić zagrożenie dla życia takich dzieci. Są one przeciwwskazane u tych dzieci, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i brak jest alternatywnych produktów leczniczych.

Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z objawami z dziedzicznej nietolerancji fruktozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad.

## Inne

W sporadycznych przypadkach występowały: zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie lub niewydolność krążenia u pacjentów odwodnionych na skutek biegunki i (lub) wymiotów albo posocznicy.

Należy stosować antykoncepcję w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z lekami będącymi silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazol) lub z lekami indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, dziurawiec), gdyż mogą one wpływać na metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.5).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie można wykluczyć interakcji irynotekanu z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Irynotekan wykazuje aktywność antycholinoesterazy, a leki o takich właściwościach mogą wydłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametonium i przeciwdziałać blokadzie nerwowo-mięśniowej po niedepolaryzujących substancjach czynnych zwiotczających mięśnie.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie produktów leczniczych przeciwdrgawkowych indukujących cytochrom CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) osłabia działanie irynotekanu, metabolitu irynotekanu SN-38 i glukuronidu SN-38 oraz zmniejsza efekt farmakodynamiczny.

Te przeciwdrgawkowe produkty lecznicze powodowały zmniejszenie AUC SN-38 i glukuronidu SN-38 o ponad 50 %. Ponadto indukcja enzymów cytochromu P450 3A wpływała na nasilenie procesu glukuronidacji oraz procesu wydalania z żółcią, co może przyczyniać się do osłabienia działania irynotekanu oraz jego metabolitów.

Badanie wykazało, że jednoczesne stosowanie ketokonazolu prowadziło do zmniejszenia AUC głównego metabolitu pochodnej kwasu amidowalerianowego (APC) o 87 % i zwiększenia AUC SN-38 o 109 %, w porównaniu z podaniem samego irynotekanu.

Należy zachować środki ostrożności u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze należące do inhibitorów cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazol) lub indukujące metabolizm substancji czynnej przez cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina). Jednoczesne stosowanie irynotekanu z lekami hamującymi lub indukującymi ten szlak metaboliczny może zmieniać metabolizm irynotekanu i dlatego powinno się tego unikać (patrz punkt 4.4).

W niewielkim badaniu farmakokinetycznym (n = 5), w którym stosowano jednocześnie irynotekan w dawce 350 mg/m<sup>2</sup> oraz dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg zaobserwowano zmniejszenie o 42 % stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w surowicy.

Dlatego nie należy stosować irynotekanu razem z preparatami dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w terapii skojarzonej, nie wpływa na parametry farmakokinetyczne irynotekanu.

Siarczan atazanawiru. Jednoczesne podawanie siarczanu atazanawiru, inhibitora CYP3A4 i UGT1A1 może zwiększyć układową ekspozycję na SN-38, czynny metabolit irynotekanu. Należy wziąć to pod uwagę przy jednoczesnym podawaniu tych produktów leczniczych.

### Interakcje często występujące w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych



Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych w chorobach nowotworowych często stosuje się leki przeciwzakrzepowe. Jeśli wskazane jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K, konieczne jest częstsze monitorowanie wartości INR (Międzynarodowy współczynnik znormalizowany), ze względu na ich wąski indeks terapeutyczny, duże różnice indywidualne w krzepliwości krwi oraz możliwe interakcje między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi oraz chemioterapią przeciwnowotworową.

*Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane z:*

- Szczepionką na żółtą febrę: ryzyko uogólnionej reakcji na szczepionkę prowadzące do zgonu.

*Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane z:*

- Żywymi atenuowanymi szczepionkami (z wyjątkiem szczepionki na żółtą febrę): ryzyko choroby układowej mogącej prowadzić do śmierci (np. zakażenia). Ryzyko to wzrasta u pacjentów, którzy mają obniżoną odporność spowodowaną chorobą zasadniczą. Należy stosować szczepionkę inaktywowaną, jeśli taka jest dostępna (polio).
- Fenytoiną: ryzyko nasilenia drgawek w wyniku zmniejszenia wchłaniania fenytoiny w przewodzie pokarmowym spowodowanego substancjami cytotoksycznymi.

*Jednoczesne stosowanie należy rozważyć z:*

- Cyklosporyną, takrolimusem: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji

Nie ma dowodów wskazujących, że profil bezpieczeństwa irynotekanu zmienia się pod wpływem stosowania cetuksymabu i odwrotnie.

W jednym z badań, stwierdzono podobne stężenia irynotekanu u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną irynotekan/5-FU/FA oraz u pacjentów otrzymujących terapię irynotekan/5-FU/FA/bewacyzumab.

Stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu (SN-38) analizowano w podgrupach pacjentów (około 30 osób w każdej badanej grupie). Stężenia SN-38 były wyższe średnio o 33 % u pacjentów otrzymujących terapię irynotekan/5-FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących tę samą terapię bez bewacyzumabu. Ze względu na znaczne różnice między poszczególnymi pacjentami oraz ograniczoną liczebność badanych grup, nie można jednoznacznie stwierdzić, czy zaobserwowane zwiększone stężenia SN-38 były efektem stosowania bewacyzumabu. Stwierdzono nieznacznie częstsze występowanie działań niepożądanych: biegunki i leukopenii. Donoszono o częstszym zmniejszaniu dawki irynotekanu u pacjentów otrzymujących terapię irynotekan/5-FU/FA w skojarzeniu bewacyzumabem.

U pacjentów, u których podczas równoczesnego stosowania irynotekanu i bewacyzumabu wystąpi ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia, należy zmodyfikować dawkę irynotekanu, zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w punkcie 4.2.

Wyniki badania klinicznego dotyczącego interakcji między lekami nie wykazały żadnego znaczącego wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę irynotekanu i na jego aktywny metabolit SN-38. Nie wyklucza to jednak zwiększonej toksyczności spowodowanej ich właściwościami farmakologicznymi.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko o graniczone dane dotyczące stosowania irynotekanu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym, w oparciu o badania na zwierzętach i mechanizm działania irynotekanu, nie należy go stosować u kobiet w ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania irynotekanu. Korzyści wynikające z leczenia należy rozważyć biorąc pod uwagę możliwe ryzyko dla płodu indywidualnie dla każdego przypadku (patrz punkt 4.3 i 4.4)

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do odpowiednio 1 miesiąca i 3 miesięcy po okresie leczenia.

### Karmienie piersią

W badaniach prowadzonych na samicach szczurów otrzymujących znakowany <sup>14</sup>C irynotekan, stwierdzono jego przenikanie do mleka. Nie wiadomo, czy irynotekan przenika do mleka ludzkiego. W związku z tym, z uwagi na potencjalne niebezpieczeństwo wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, irynotekan jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

### Płodność

Nie ma żadnych danych dotyczących ludzi na temat wpływu irynotekanu na płodność. U zwierząt potwierdzono szkodliwy wpływ irynotekanu na płodność potomstwa (patrz punkt 5.3)

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia w ciągu 24 godzin od podania irynotekanu zawrotów głowy i zaburzeń widzenia oraz przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn w razie wystąpienia tych objawów.

## 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisane poniżej odnoszą się do irynotekanu. Brak dowodów, by cetuksymab zmieniał profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie. Podczas jednoczesnego stosowania z cetuksymabem dodatkowe, zgłoszone działania niepożądane były takie, jakich się spodziewano w związku z zastosowaniem cetuksymabu (m.in. wysypka trądzikopodobna u 88 % pacjentów). Informacje dotyczące działań niepożądanych stosowania irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem można znaleźć w charakterystykach produktów leczniczych.

Dane dotyczące działań niepożądanych w terapii skojarzonej z bewacyzumabem można znaleźć w charakterystyce produktu leczniczego dla bewacyzumabu.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekanem oprócz tych, które obserwowano u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii lub obserwowane z większą częstością w porównaniu do pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii, obejmują: *bardzo częste, działania niepożądane wszystkich stopni ciężkości*: zakrzepica i (lub) zator; *częste, działania niepożądane wszystkich stopni ciężkości*: reakcje nadwrażliwości, niedokrwienie i (lub) zawał mięśnia sercowego; *częste, działania niepożądane 3. i 4. stopnia*: neutropenia z gorączką. Pełne informacje dotyczące działań niepożądanych kapecytabiny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Działania niepożądane 3. i 4. stopnia zgłaszane u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekanem i bewacyzumabem oprócz tych, które obserwowano u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii lub obserwowane z większą częstością w porównaniu do kapecytabiny w monoterapii, obejmują: *częste, działania niepożądane 3. i 4. stopnia*: neutropenia,

zakrzepica i (lub) zator, nadciśnienie tętnicze oraz niedokrwienie i (lub) zawał mięśnia sercowego. Pełne informacje o działaniach niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu można znaleźć w Charakterystykach Produktów Leczniczych odpowiednio dla kapecytabiny i bewacyzumabu.

Następujące działania niepożądane, które mają możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu, pochodzą z wyników badań grupy 765 pacjentów otrzymujących lek w zalecanej dawce 350 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii oraz grupy 145 pacjentów leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5-FU/FA, w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m<sup>2</sup>.

Najczęstsze ( $\geq 1/10$ ) działania niepożądane ograniczające wielkość podawanej dawki irynotekanu to: opóźniona biegunka (występująca po ponad 24 godzinach od podania leku) oraz zaburzenia krwi, takie jak: neutropenia, anemia czy trombocytopenia.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podsumowano w tabeli poniżej, stosując częstość występowania według kryteriów MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$< 1/10\ 000$
Nieznana:	częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

<b>Układ narządów</b>	
<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z posocznicą obserwowano niewydolność nerek, niedociśnienie krwi lub niewydolność sercowo-krażeniową.</li> </ul>
Nieznana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakażenia grzybicze (np. zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>, aspergiloza oskrzelowo-płucna, grzybica ogólnoustrojowa)</li> <li>• Zakażenia wirusowe (np. półpasiec, grypa, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego)</li> </ul>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia (odwracalna i nienasilająca się wraz z dawką)</li> <li>• Niedokrwistość</li> <li>• Trombocytopenia w terapii skojarzonej</li> <li>• Przypadki infekcji w monoterapii</li> </ul>
Często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia z gorączką</li> <li>• Przypadki infekcji w terapii skojarzonej</li> <li>• Przypadki infekcji spowodowane ciężką neutropenią, w trzech przypadkach zakończone śmiercią pacjenta</li> <li>• Trombocytopenia w monoterapii</li> </ul>
Nieznane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeden przypadek obwodowej trombocytopenii, w której występowały przeciwciała przeciwplatekcyjne.</li> </ul>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Łagodne reakcje alergiczne</li> </ul>
Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne</li> </ul>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Nieznane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zespół rozpadu guza</li> </ul>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo rzadko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przemijające zaburzenia mowy</li> </ul>
<b>Zaburzenia serca</b>	
Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie krwi podczas wlewu lub po jego zakończeniu</li> </ul>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Śródmiąższowe zapalenia płuc objawiające się jako nacieki płucne</li> <li>• Wczesne objawy, takie jak duszność</li> </ul>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka opóźniona biegunka</li> <li>• Ciężkie nudności i wymioty w monoterapii</li> </ul>
Często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężkie nudności i wymioty w terapii skojarzonej</li> <li>• Przypadki odwodnienia (zwykle związane z biegunką i (lub) wymiotami)</li> <li>• Zaparcie związane z podawaniem irynotekanu i (lub) loperamidu</li> </ul>
Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy (jeden przypadek udokumentowany bakteriologicznie: <i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Niewydolność nerek, niedociśnienie lub niewydolność sercowo-krażeniowa na skutek odwodnienia spowodowanego biegunką i (lub) wymiotami</li> <li>• Niedrożność jelit, krwawienie z żołądka i (lub) jelit</li> </ul>
Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapalenie okrężnicy, łącznie z zapaleniem jelita ślepego oraz niedokrwinnym lub wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy</li> <li>• Perforacja jelita</li> <li>• Inne łagodne objawy, takie jak brak łaknienia, bóle brzucha oraz zapalenie śluzówki</li> <li>• Objawowe lub bezobjawowe zapalenie trzustki</li> </ul>

<b>Układ narządów</b>	
<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stłuszczenie wątroby.</li> <li>• Stłuszczeniowe zapalenie wątroby</li> </ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyłysienie (przemijające)</li> </ul>
Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Łagodne reakcje skórne</li> </ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wczesne objawy: skurcze mięśni i parestezje</li> </ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka bez infekcji oraz bez towarzyszącej jej ciężkiej neutropenii w monoterapii</li> </ul>
Często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka bez infekcji oraz bez towarzyszącej jej ciężkiej neutropenii w terapii skojarzonej</li> <li>• Ciężki przemijający zespół cholinergiczny (główne objawy określono jako wczesną biegunkę oraz zespół innych objawów, takich jak: bóle brzucha, zapalenie spojówek, katar sienny, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, złe ogólne samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia wzroku, zwężenie źrenic, łzawienie i nadmierne ślinienie się.)</li> <li>• Osłabienie</li> </ul>
Niezbyt często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje wokół miejsce podania</li> </ul>
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W terapii skojarzonej obserwowano w surowicy przemijający wzrost (stopnia 1. i 2.) aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej lub stężenia bilirubiny, bez przerzutów do wątroby.</li> </ul>
Często	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W monoterapii obserwowano w surowicy przemijający, łagodny lub umiarkowany wzrost aktywności aminotransferaz lub fosfatazy alkalicznej lub stężenia bilirubiny, bez przerzutów do wątroby.</li> <li>• W terapii skojarzonej zaobserwowano w surowicy przemijający wzrost stężenia bilirubiny stopnia 3.</li> <li>• Przemijające, łagodne lub umiarkowane wzrosty stężenia kreatyniny w surowicy</li> </ul>
Rzadko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipokaliemia i hiponatremia</li> </ul>
Bardzo rzadko	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy</li> </ul>

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt częste przypadki niewydolności nerek, nadciśnienia tętniczego lub niewydolności sercowo-naczyniowej obserwowano u pacjentów, u których wystąpiła posocznica.

#### Zaburzenia krwi

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę. Neutropenia, zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej, była odwracalna i nie nasilała się wraz z dawką, a średni czas do wystąpienia największego jej nasilenia wynosił 8 dni.

W monoterapii:

Neutropenia występowała u 78,7 % pacjentów, z czego o nasileniu ciężkim (liczba neutrofilów < 500 komórek/mm<sup>3</sup>) u 22,6 % pacjentów. W ocenianych kursach leczenia, u 18 % pacjentów liczba neutrofilów zmniejszyła się do poniżej 1 000 komórek/mm<sup>3</sup>, a u 7,6 % była mniejsza niż 500 komórek/mm<sup>3</sup>.

Całkowite ustąpienie neutropenii obserwowano zwykle w ciągu 22 dni.

Gorączka z ciężką neutropenią występowała u 6,2 % pacjentów i w 1,7 % cykli terapeutycznych. Zakażenia występowały u około 10,3 % pacjentów (2,5 % cykli terapii) i były związane z ciężką neutropenią u około 5,3 % pacjentów (1,1 % cykli terapii), natomiast w dwóch przypadkach zakażenia doprowadziły do śmierci pacjenta.

Niedokrwistość obserwowano u około 58,7 % pacjentów (u 8 % stężenie hemoglobiny wynosiło mniej niż 8 g/dl, a u 0,9 % mniej niż 6,5 g/dl).

Trombocytopenię ( $< 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>) obserwowano u 7,4 % pacjentów i w 1,8 % cyklach terapii, przy czym w 0,9 % przypadków, tj. 0,2 % cykli, liczba płytek wynosiła  $\leq 50\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>.

U niemal wszystkich pacjentów stwierdzano normalizację liczby płytek w ciągu 22 dni.

W terapii skojarzonej:

Neutropenia występowała u 82,5 % pacjentów, z czego o nasileniu ciężkim (liczba neutrofilów  $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup>) u 9,8 % pacjentów.

W ocenianych cyklach leczenia, u 67,3 % pacjentów liczba neutrofilów zmniejszyła się do poniżej 1 000 komórek/mm<sup>3</sup>, a u 2,7 % była mniejsza niż 500 komórek/mm<sup>3</sup>.

Całkowite ustąpienie neutropenii obserwowano zwykle w ciągu 7 lub 8 dni.

Gorączka z ciężką neutropenią występowała u 3,4 % pacjentów i w 0,9 % cykli terapii.

Zakażenia występowały u około 2 % pacjentów (0,5 % cykli terapii) i były związane z ciężką neutropenią u około 2,1 % pacjentów (0,5 % cykli terapii), natomiast w jednym przypadku zakażenie doprowadziło do śmierci pacjenta.

Niedokrwistość obserwowano u 97,2 % pacjentów (u 2,1 % stężenie hemoglobiny wynosiło mniej niż 8 g/dl).

Trombocytopenię ( $< 100\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>) obserwowano u 32,6 % pacjentów i w 21,8 % cykli terapii, natomiast ciężkich przypadków trombocytopenii ( $< 50\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>) nie zaobserwowano.

Po wprowadzeniu leku do sprzedaży opisano 1 przypadek obwodowej trombocytopenii, w której występowały przeciwciała przeciw płytkowe.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często zgłaszano łagodne reakcje alergiczne oraz rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych/anafilaktoidalnych.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Po wprowadzeniu leku do sprzedaży zgłaszano bardzo rzadkie przemijające zaburzenia mowy związane z wlewami irynotekanu.

#### Zaburzenia serca

Zgłaszano rzadkie przypadki nadciśnienia w trakcie podawania wlewu lub po podaniu wlewu.

#### Zaburzenia układu oddechowego

Śródmiąższowe choroby płuc przebiegające z naciekami płuc występują niezbyt często podczas terapii irynotekaniem. Zgłaszano wczesne objawy, takie jak duszność (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia żołądka i jelit

##### *Opóźniona biegunka*

Biegunka (występująca ponad 24 godziny po podaniu) jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę irynotekanu.

W monoterapii:

Ciężka biegunka występowała u 20 % pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń dotyczących leczenia biegunki. W ocenianych cyklach terapii, u 14 % pacjentów wystąpiła ciężka biegunka. Pierwszy płynny stolec występował 5 dnia (mediana czasu) po infuzji irynotekanu.

W terapii skojarzonej:

Ciężka biegunka występowała u 13,1 % pacjentów, którzy stosowali się do zaleceń dotyczących leczenia biegunki. W ocenianych cyklach terapii, u 3,9 % pacjentów wystąpiła ciężka biegunka.

Zgłaszano niezbyt częste przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelit, z których jeden udokumentowano bakteriologicznie (*Clostridium difficile*).

### *Nudności i wymioty*

W monoterapii:

Nudności i wymioty były ciężkie u około 10 % pacjentów leczonych produktami przeciwwymiotnymi.

W terapii skojarzonej:

Obserwowano rzadsze występowanie ciężkich nudności i wymiotów (odpowiednio u 2,1 % i 2,8 % pacjentów).

### *Odwodnienie*

Zgłaszano przypadki odwodnienia najczęściej związane z biegunką i (lub) wymiotami.

Niezbyt częste przypadki niewydolności nerek, nadciśnienia tętniczego lub zapaści sercowo-naczyniowej obserwowano u pacjentów, u których wystąpiło odwodnienie w wyniku biegunki i (lub) wymiotów.

### *Inne zaburzenia żołądka i jelit*

Obserwowano zaparcia związane z irynotekaniem i (lub) loperamidem, które występowały:

- w monoterapii: u mniej niż 10 % pacjentów,
- w terapii skojarzonej: u 3,4 % pacjentów.

Zgłaszano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit, niedrożności przewodu pokarmowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego oraz rzadkie przypadki zapalenia okrężnicy, w tym zapalenie kątnicy, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy. Zgłaszano rzadkie przypadki perforacji jelita. Inne łagodne objawy obejmują brak łaknienia, bóle brzucha oraz zapalenie śluzówki. Leczenie irynotekaniem wiązało się z występowaniem rzadkich przypadków objawowego i bezobjawowego zapalenia trzustki.

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu leku do sprzedaży zgłaszano przypadki stłuszczenia i stłuszczeniowego zapalenia wątroby (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie występowało bardzo często i było odwracalne. Niezbyt często zgłaszano łagodne reakcje skórne.

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Zgłaszano wczesne objawy, takie jak skurcze mięśni i parestezje.

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu wlewu

#### *Ostry zespół cholinergiczny*

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9 % pacjentów leczonych w monoterapii i u 1,4 % pacjentów leczonych w terapii skojarzonej. Główne objawy określono jako wczesną biegunkę oraz zespół wielu innych objawów, takich jak bóle brzucha, zapalenie spojówek, katar, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, złe ogólne samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia wzroku, zwężenie źrenic, łzawienie oczu i nadmierne ślinienie się, które pojawiają się w trakcie infuzji irynotekanu lub w ciągu pierwszych 24 godzin od jej podania. Uważa się, że objawy te są związane z hamowaniem aktywności cholinesterazy przez związek macierzysty irynotekanu i należy oczekiwać ich częstszego występowania przy stosowaniu większych dawek irynotekanu. Objawy te ustępują po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Astenia miała ciężki przebieg u mniej niż 10 % pacjentów leczonych w monoterapii i u 6,2 % pacjentów leczonych w terapii skojarzonej. Związek przyczynowo-skutkowy z irynotekaniem nie został jednoznacznie ustalony. Gorączka bez infekcji i bez jednoczesnej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 12 % pacjentów leczonych w monoterapii i u 6,2 % pacjentów leczonych w terapii skojarzonej. Niezbyt często zgłaszano łagodne reakcje w miejscu wlewu.

## Badania diagnostyczne

### *Badania laboratoryjne*

W monoterapii u odpowiednio 9,2 %, 8,1 % i 1,8 % pacjentów obserwowano przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia transaminaz, fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy krwi przy braku postępujących przerzutów do wątroby.

Przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano u 7,3 % pacjentów.

W terapii skojarzonej u odpowiednio 15 %, 11 %, 11 % i 10 % pacjentów obserwowano przemijające zwiększenie stężenia (stopnia 1. i 2.) SGPT, SGOT, fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy krwi przy braku postępujących przerzutów do wątroby. Przemijające zwiększenie stężenia stopnia 3. w surowicy obserwowano odpowiednio u 0 %, 0 %, 0 % i 1 % pacjentów. Nie obserwowano przypadków o 4. stopniu ciężkości.

Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy zgłaszano bardzo rzadko.

Zgłaszano rzadkie przypadki hipokaliemii i hiponatremii w większości związane z biegunką i wymiotami.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49-21-301, Faks: + 48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszano przypadki przedawkowania po podaniu dawek około 2 razy większych od zalecanej dawki leczniczej, które mogą prowadzić do śmierci. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znane antidotum na przedawkowanie irynotekanu. Pacjentowi należy zapewnić możliwie najlepszą opiekę w zapobieganiu odwodnienia z powodu biegunki oraz w leczeniu występujących infekcji.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX19.

#### Mechanizm działania

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest to środek przeciwnowotworowy, działający jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksyesterazę do SN-38, związku o większej aktywności niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i wykazującego silniejsze działanie cytotoksyczne wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN-38 powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących widełki replikacyjne DNA i odpowiedzialnych za cytotoksyczne właściwości leku. Dowiedziono, że działanie cytotoksyczne jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S.

*In vitro*, irynotekan i SN-38 nie są w znaczący sposób rozpoznawane przez P-glikoproteinę wielolekooporną (ang. Multi drug resistance, MDR) i wykazują działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych opornych na doksorubicynę i winblastynę.



Irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* przeciwko modelowym guzom mysim (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki jelita grubego C38 i C51) i przeciwko nowotworom ludzkim przeszczepianym zwierzętom (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan jest również aktywny w przypadku nowotworów wykazujących ekspresję P-glikoproteiny MDR (białaczki P388 odporne na winkrystynę i doksorubicynę).

#### Działanie farmakodynamiczne

Poza działaniem przeciwnowotworowym, najważniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie acetylocholinoesterazy.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### ***W terapii skojarzonej w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego***

###### *W terapii skojarzonej z 5-FU/FA*

Badania kliniczne III fazy przeprowadzono w grupie wcześniej nieleczonych 385 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. Pacjenci byli leczeni co 2-tygodniowym (patrz punkt 4.2) albo tygodniowym schematem dawkowania. W schemacie co 2-tygodniowym, w pierwszym dniu podawano irynotekan w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> (raz na 2 tygodnie), a następnie kwas folinowy (w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> w dwugodzinnym wlewie dożylnym) oraz 5-fluorouracyl (w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> w szybkim jednorazowym wlewie dożylnym, a następnie w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> w 22-godzinnym wlewie dożylnym). W drugim dniu podawano kwas folinowy i 5-fluorouracyl w tych samych dawkach oraz według tych samych schematów dawkowania. W schemacie tygodniowym podawano irynotekan w dawce 80 mg/m<sup>2</sup>, a następnie kwas folinowy (w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w 2-godzinnym wlewie dożylnym) oraz 5-fluorouracyl (w dawce 2 300 mg/m<sup>2</sup> w 24-godzinnym wlewie dożylnym) przez okres 6 tygodni.

Skuteczność irynotekanu w badanej terapii skojarzonej w dwóch podanych wyżej schematach dawkowania, oceniano w grupie 198 pacjentów.

	Terapia skojarzona (n = 198)		Schemat tygodniowy (n = 50)		Schemat co 2-tygodniowy (n = 148)	
	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotecan + 5-FU/FA	5-FU/FA
Odsetek odpowiedzi na leczenie [%]	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Wartość p	< 0,001		0,045		0,005	
Mediana czasu do progresji choroby [w miesiącach]	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Wartość p	< 0,001		NS		0,001	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie [w miesiącach]	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Wartość p	NS		0,043		NS	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby [w miesiącach]	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Wartość p	< 0,001		NS		0,003	
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia [w miesiącach]	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Wartość p	0,0014		NS		< 0,001	
Mediana przeżycia [w miesiącach]	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Wartość p	0,028		NS		0,041	
* jak w populacji uwzględnionej w protokole badania klinicznego; 5-FU = 5-fluorouracyl; FA = kwas folinowy; NS = niezamienny statystycznie						

W tygodniowym schemacie leczenia, ciężka biegunka występowała u 44,4 % pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5-FU/FA oraz u 25,6 % pacjentów leczonych wyłącznie 5-FU/FA. Ciężka neutropenia (liczba neutrofilów < 500 komórek/mm<sup>3</sup>) występowała u 5,8 % pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5-FU/FA oraz u 2,4 % pacjentów leczonych wyłącznie 5-FU/FA.

Ponadto mediana czasu do pogorszenia się ogólnego stanu pacjenta była statystycznie znamienne dłuższa w przypadku podawania irynotekanu w terapii skojarzonej, w porównaniu z leczeniem 5-FU/FA w monoterapii (p = 0,046).

Jakość życia pacjentów w tym badaniu klinicznym III fazy oceniano według kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W grupach leczonych irynotekaniem czas do ostatecznego pogorszenia był zwykle dłuższy. Stosunek ogólnego stanu zdrowia do jakości życia (Global Health Status/Quality of Life) był nieznacznie lepszy w grupie leczonej irynotekaniem w terapii skojarzonej, chociaż w stopniu niezamiennym statystycznie, co wskazuje, że skuteczne leczenie skojarzone z zastosowaniem irynotekanu nie musi wpływać na jakość życia.

#### W terapii skojarzonej z bewacyzumabem

W aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, z podwójnie ślełą próbą, oceniano bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekaniem, 5-fluorouracylem i kwasem folinowym jako leczenie pierwszego rzutu w rozsianym raku okrężnicy i odbytnicy (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do schematu irynotekan/5-fluorouracyl/kwas folinowy istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia. Korzyść kliniczna, wyrażona czasem całkowitego przeżycia, była widoczna we wszystkich zdefiniowanych uprzednio podgrupach pacjentów, włączając te zdefiniowane w oparciu o wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację guza pierwotnego, liczbę zajętych narządów i czas trwania uogólnionej fazy procesu nowotworowego. Dane dostępne są także w charakterystyce produktu leczniczego dla bewacyzumabu.

Wyniki skuteczności leczenia uzyskane w badaniu AVF2107g podsumowano w poniższej tabeli.

	Grupa 1 Irynotekan/5-FU/FA/placebo	Grupa 2 Irynotekan/5-FU/FA/bewacyzumab <sup>a</sup>
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana czasu przeżycia [w miesiącach]	15,6	20,3
95 % przedział ufności	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Ryzyko względne <sup>b</sup>		0,660
Wartość p		0,00004
Czas przeżycia bez progresji choroby		
Mediana czasu przeżycia [w miesiącach]	6,2	10,6
Ryzyko względne <sup>b</sup>		0,54
Wartość p		< 0,0001
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie		
Odsetek [%]	34,8	44,8
95 % przedział ufności	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Wartość p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi na leczenie		
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie [w miesiącach]	7,1	10,4
25 – 75 percentyl [w miesiącach]	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg co 2 tygodnie. <sup>b</sup> W stosunku do grupy kontrolnej.

#### W terapii skojarzonej z cetuksymabem

EMR 62 202-013: randomizowane badanie kliniczne u pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego, którzy nie otrzymywali uprzednio leczenia z powodu raka jelita grubego z przerzutami, w którym porównywano leczenie skojarzone cetuksymabu i irynotekanu z 5-fluorouracylem i (lub) kwasem folinowym (5-FU/FA) we wlewie (599 pacjentów) z taką samą chemioterapią bez cetuksymabu (599 pacjentów). Odsetek pacjentów z rakiem z genem KRAS typu dzikiego (ang. wild-type) w populacji pacjentów, u których oceniano status KRAS wynosił 64 %.

Dane o skuteczności otrzymane w powyższym badaniu przedstawiono w poniższej tabeli:

Zmienna/statystyka	Ogólna populacja		Populacja z genem KRAS typu dzikiego	
	Cetuksymab plus FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cetuksymab 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)
wartość p	0,0038		0,0025	
<b>PFS</b>				
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
wartość p	0,0479		0,0167	
CI (ang. Confidence Interval) = przedział ufności, FOLFIRI = irynotekan plus 5-FA/FA we wlewie, ORR (ang. Objective Response Rate) = odsetek odpowiedzi obiektywnych (pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią), PFS (ang. Progression Free Survival) = okres przeżycia bez progresji choroby				

### W terapii skojarzonej z kapecytabiną

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (CAIRO) potwierdzają skuteczność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałą postacią raka jelita grubego. Ośmiuset dwudziestu pacjentów randomizowano do grup otrzymujących leczenie sekwencyjne (n = 410) lub leczenie skojarzone (n = 410). Leczenie sekwencyjne składało się z leczenia pierwszego rzutu kapecytabiną (1 250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), leczenia drugiego rzutu irynotekaniem (350 mg/m<sup>2</sup> pc. dnia 1.) oraz leczenia trzeciego rzutu kapecytabiną (1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pc. dnia 1.). Leczenie skojarzone składało się z leczenia pierwszego rzutu kapecytabiną (1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m<sup>2</sup> pc. dnia 1.) (schemat XELIRI) oraz leczenia drugiego rzutu kapecytabiną (1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pc. dnia 1.). Wszystkie cykle terapeutyczne podawano w odstępach 3-tygodniowych. W leczeniu pierwszego rzutu mediana okresu przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat) wynosiła 5,8 miesiące (95 % CI; 5,1-6,2 miesiące) w przypadku monoterapii kapecytabiną i 7,8 miesiąca (95 % CI; 7,0-8,3 miesiące) w przypadku schematu XELIRI (p = 0,0002).

Dane z analizy okresowej wieloośrodkowego, kontrolowanego badania klinicznego II fazy (AIO KRK 0604) potwierdzają skuteczność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Stu piętnastu pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowy okres przerwy), irynotekan (200 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowym wlewie dnia 1. co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30–90-minutowym wlewie dnia 1. co 3 tygodnie); łącznie 118 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1 000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowy okres przerwy), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godzinnym wlewie dnia 1. co 3 tygodnie) i bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30–90-minutowym wlewie dnia 1. co 3 tygodnie).

Odsetek pacjentów z okresem przeżycia bez progresji choroby po 6 miesiącach w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat) wynosił 80 % (XELIRI plus bewacyzumab) w porównaniu z 74 % (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity odsetek odpowiedzi (całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź) wynosił 45 % (XELOX plus bewacyzumab) w porównaniu z 47 % (XELIRI plus bewacyzumab).

### W monoterapii w leczeniu drugiego rzutu rozsianej postaci raka jelita grubego

Badania kliniczne fazy II/III z 3 tygodniowym schematem leczenia przeprowadzono w grupie ponad 980 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których wcześniejsza chemioterapia z zastosowaniem 5-fluorouracylu (5-FU) okazała się nieskuteczna. Skuteczność irynotekanu oceniano w grupie 765 pacjentów z udokumentowaną na początku badania progresją po chemioterapii z 5-FU.

Badanie fazy III	Irynotekan vs. leczenie wspomagające			Irynotekan vs. 5-fluorouracil (5-FU)		
	Irynotekan	Leczenie wspomagające	Wartość p	Irynotekan	5-FU	Wartość p
Liczba pacjentów	183	90		127	129	
Przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach [%]	Nie dotyczy	Nie dotyczy		33,5	26,7	0,03
Przeżycie po 12 miesiącach [%]	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Mediana przeżycia [w miesiącach]	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351

W badaniach II fazy, przeprowadzonych w grupie 455 pacjentów w 3-tygodniowym schemacie chemioterapii, przeżycie bez progresji choroby wynosiło 30 % po 6 miesiącach leczenia, a mediana czasu przeżycia – 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 tygodni.

Dodatkowo przeprowadzono badanie II fazy w grupie 304 pacjentów leczonych z zastosowaniem tygodniowego schematu dawkowania. Pacjenci otrzymywali irynotekan we wlewie dożylnym trwającym 90 minut w dawce 125 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 4 kolejne tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy w podawaniu leku. W badaniach tych mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wynosiła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia – 10 miesięcy.

Obserwowano podobny profil bezpieczeństwa podczas zastosowania tygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową 125 mg/m<sup>2</sup> pc., w porównaniu z zastosowanym 3-tygodniowym schematem dawkowania. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 11 dni.

#### *Terapia skojarzona z cetuksymabem po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu*

Skuteczność skojarzenia cetuksymabu z irynotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Łącznie terapię skojarzoną otrzymało 356 pacjentów z rozsiałym rakiem jelita grubego, którego komórki wykazywały ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). U tych pacjentów wcześniejsze leczenie cytotoksyczne zawierające irynotekan zakończyło się niepowodzeniem a ich ocena w skali sprawności Karnofsky'ego nie była niższa niż 60, ale dla większości chorych była równa lub większa niż 80.

Badanie EMR 62 202-007: badanie randomizowane, porównujące stosowanie terapii skojarzonej obejmującej cetuksymab i irynotekan (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów).

Badanie IMCL CP02-9923: próba otwarta bez grupy kontrolnej oceniająca terapię skojarzoną u 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności pochodzące z wymienionych badań podsumowano w poniższej tabeli:

Badanie	n	ORR		DCR		PFS (w miesiącach)		OS (w miesiącach)	
		n [%]	95 % CI	n [%]	95 % CI	Mediana	95 % CI	Mediana	95 % CI
Cetuksymab + irynotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuksymab									
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 = przedział ufności; DCR = odsetek kontroli choroby (pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby przez okres co najmniej 6 tygodni); ORR = odsetek odpowiedzi obiektywnych (pacjenci z całkowitą odpowiedzią lub częściową odpowiedzią); OS = całkowity czas przeżycia; PFS = przeżycie bez progresji choroby									

Skuteczność leczenia skojarzonego z zastosowaniem cetuksymabu i irynotekanu była większa niż monoterapii cetuksymabem pod względem wartości odsetka odpowiedzi obiektywnych (ORR), odsetka kontroli choroby (DCR) oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS). W badaniu randomizowanym nie wykazano wpływu na całkowity czas przeżycia (ryzyko względne 0,91,  $p = 0,48$ ).

#### *Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością genu UGT1A1*

Transferaza urydynowo-difosfoglukuronianowa 1A1 (UGT1A1) uczestniczy w metabolicznej dezaktywacji SN-38 z aktywnego metabolitu irynotekanu do nieaktywnego metabolitu glukuronidowego, SN-38G. Gen UGT1A1 wykazuje silny polimorfizm, prowadząc do różnej zdolności przekształcania SN-38 wśród ludzi. Jedną z odmian genu UGT1A1 jest polimorfizm w rejonie promotora o nazwie odmiana alleliczna UGT1A1\*28. Ta odmiana i inne wrodzone wady ekspresji UGT1A1 (takie jak zespół Criglera-Najjara i zespół Gilberta) są związane ze zmniejszoną aktywnością enzymu. Dane pochodzące z metaanalizy wskazują, że pacjenci z zespołem Criglera-Najjara (typu 1. i 2.) lub Ci z allelem UGT1A1\*28 i/lub wariantami UGT1A1\*6 (zespół Gilberta) są bardziej zagrożeni wystąpieniem hematologicznych działań toksycznych (stopnia 3. i 4.) po podaniu irynotekanu w umiarkowanych lub wysokich dawkach (>150 mg/m<sup>2</sup> pc.). Nie ustalono, czy istnieje związek między genotypem UGT1A1 a występowaniem biegunki wywołanej przez irynotekan. Pacjenci, którzy są homozygotami dla allelu UGT1A1\*28 i/lub UGT1A1\*6, powinni przyjmować standardową dawkę początkową irynotekanu. Należy ich monitorować w kierunku objawów toksycznego działania hematologicznego. Należy rozważyć podanie mniejszej dawki początkowej pacjentom, u których podczas wcześniejszego leczenia wystąpiły objawy toksycznego działania hematologicznego. Nie ustalono dokładnie w jakim stopniu dawka początkowa powinna zostać zmniejszona u tych pacjentów. Każda modyfikacja dawki u danego pacjenta powinna wynikać z tolerancji leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4). Obecnie nie ma wystarczających danych umożliwiających ostateczne określenie przydatności klinicznej genotypowania UGT1A1.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dystrybucja

W warunkach *in vitro*, wiązanie irynotekanu i SN-38 z białkami osocza wynosiło odpowiednio około 65 % i 95 %.

Wyniki badań metabolicznych i badań rozkładu masy, w których stosowano irynotekan znakowany węglem radioaktywnym <sup>14</sup>C wykazały, że ponad 50 % dawki irynotekanu podanego dożylnie jest wydalana w postaci niezmienionej, 33 % jest eliminowane z kałem (głównie w żółci), a 22 % z moczem.

### Metabolizm

Każdy z dwóch podanych niżej szlaków metabolicznych odpowiada za co najmniej 12 % podanej dawki leku:

- Hydroliza przy udziale karboksyloesterazy do aktywnego metabolitu SN-38. SN-38 jest eliminowany z organizmu głównie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany z żółcią oraz z moczem (mniej niż 0,5 % podanej dawki irynotekanu). Glukuronidowa pochodna SN-38 prawdopodobnie jest następnie hydrolizowana w jelitach.
- Oksydacyjne przemiany końcowego pierścienia piperidyny z udziałem enzymów cytochromu P-450 3A, w wyniku których powstaje pochodna kwasu aminowalerianowego (APC) i główna pochodna aminowa (NPC) (patrz punkt 4.5).

W osoczu irynotekan występuje głównie w postaci niezmienionej, następnie w postaci pochodnej APC, w postaci pochodnej glukuronidowej metabolitu SN-38 oraz w postaci samego metabolitu SN-38. Tylko metabolit SN-38 wykazuje istotną aktywność cytotoksyczną.

### Eliminacja

W badaniu I fazy na 60 pacjentach po zastosowaniu schematu dawkowania w postaci 30-minutowych wlewów dożylnych powtarzanych co 3 tygodnie, z dawkami od 100 do 750 mg/m<sup>2</sup>, irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji. Średnia wartość klirensu osoczkowego wynosiła 15 l/h/m<sup>2</sup>, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V<sub>ss</sub>) wynosiła 157 l/m<sup>2</sup>. Średni okres półtrwania irynotekanu w osoczu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w fazie końcowej 14,2 godziny. Metabolit SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 13,8 godzin. Średnie najwyższe stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu, osiągnęte pod koniec wlewu zalecanej dawki 350 mg/m<sup>2</sup>, wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) odpowiednio 34 µg·h/ml i 451 ng·h/ml. Dużą zmiennością międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

### Liniowość

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono w badaniach klinicznych II fazy na grupie 148 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, leczonych według różnych schematów dawkowania i różnymi dawkami leku. Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu trójkompartimentowego były zbliżone do parametrów stwierdzanych w badaniach klinicznych I fazy. We wszystkich badaniach wykazano, że działanie irynotekanu i SN-38 zwiększa się proporcjonalnie do podanej dawki irynotekanu oraz że ich parametry farmakokinetyczne są niezależne od liczby uprzednio podanych cykli terapii, czy też schematu dawkowania.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nasilenie głównych działań toksycznych irynotekanu (tj. neutropenii i biegunki) zależy od ekspozycji (wartości AUC) na lek macierzysty i jego metabolit SN-38. Zaobserwowano istotną korelację między toksycznym wpływem leku na układ krwiotwórczy (zmniejszeniem liczby krwinek białych i maksymalnym zmniejszeniem liczby neutrofilów) oraz intensywnością biegunki, a wartościami AUC dla irynotekanu i SN-38 w monoterapii.

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny 1,5 do 3 razy przekracza górny poziom normy, klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40 %. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> prowadzi do uzyskania stężenia leku w surowicy porównywalnego ze stężeniem uzyskiwanym u pacjentów chorych na raka z prawidłowymi parametrami czynności wątroby, którym podawano irynotekan w dawce 350 mg/m<sup>2</sup>.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W warunkach *in vitro* wykazano działanie mutagenne irynotekanu i SN-38 w teście aberracji chromosomów na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO), jak również *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy. Nie wykazano jednak działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano lek raz w tygodniu przez 13 tygodni w maksymalnej dawce 150 mg/m<sup>2</sup> (stanowiącej mniej niż połowę zalecanej dawki dla ludzi), nie stwierdzono nowotworów związanych z podawaniem leku w trakcie 91 tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia.

Badania toksyczności po jednorazowym i wielokrotnym podaniu irynotekanu przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne obejmowały układ krwiotwórczy i limfatyczny. U psów obserwowano opóźnioną biegunkę połączoną z zanikiem i ogniskową martwicą błon śluzowych jelit oraz wyłysienie. Nasilenie wymienionych objawów zależało od dawki. Objawy te były odwracalne.

## Rozmnażanie

Irynotekan miał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach poniżej dawki terapeutycznej u ludzi. Wśród szczurów, potomstwo leczonych zwierząt z wrodzonymi zewnętrznymi nieprawidłowościami wykazywało obniżoną płodność. Nie obserwowano tego u morfologicznie prawidłowego potomstwa. U szczurów w ciąży obserwowano obniżoną wagę łożyska, a u potomstwa obniżoną przeżywalność płodu i częstsze występowanie nietypowego zachowania.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sorbitol (E420)  
Kwas mlekowy  
Sodu wodorotlenek (do uzyskania pH 3,5)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### Rozcieńczony produkt leczniczy (roztwór do infuzji)

Po rozcieńczeniu w 0,9 % roztworze chlorku sodu lub 5 % roztworze glukozy, gotowy do użycia preparat wykazuje trwałość chemiczną i fizyczną maksymalnie przez 6 godzin w temperaturze pokojowej (około 25 °C) w oświetlonym pomieszczeniu lub przez 48 godzin, jeśli przechowywany jest w lodówce (około 2 °C – 8 °C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast po sporządzeniu. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas przechowywania gotowego roztworu i warunki poprzedzające jego zastosowanie spoczywa na użytkowniku. Zwykle roztwór nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 6 godzin w temperaturze pokojowej lub 24 godziny w temperaturze od 2 °C do 8 °C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.  
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Irinotecan medac 40 mg:  
Fiolka z oranżowego szkła typu I, o pojemności 2 ml, zamykana korkiem z gumy halobutylowej pokrytej fluoropolimerem i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Irinotecan medac 100 mg:  
Fiolka z oranżowego szkła typu I, o pojemności 5 ml, zamykana korkiem z gumy halobutylowej pokrytej fluoropolimerem i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.



Irinotecan medac 300 mg:

Fiolka z oranżowego szkła typu I, o pojemności 15 ml, zamykana korkiem z gumy halobutyłowej pokrytej fluoropolimerem i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Irinotecan medac 500 mg:

Fiolka z oranżowego szkła typu I, o pojemności 25 ml, zamykana korkiem z gumy halobutyłowej pokrytej fluoropolimerem i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Irinotecan medac 1000 mg:

Fiolka z oranżowego szkła typu I, o pojemności 50 ml, zamykana korkiem z gumy halobutyłowej pokrytej fluoropolimerem i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, lek Irinotecan medac należy sporządzać i przechowywać z zachowaniem szczególnych środków ostrożności. Wymagane jest używanie ochronnych okularów, masek i rękawiczek.

Jeżeli Irinotecan medac koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji lub przygotowany roztwór do infuzji dostanie się przypadkowo na skórę, należy go natychmiast dokładnie zmyć wodą z mydłem. Jeżeli Irinotecan medac koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji lub przygotowany roztwór do infuzji dostanie się na błony śluzowe, należy je natychmiast przepłukać wodą.

### Przygotowanie roztworu do wlewu dożylnego

Podobnie jak inne produkty lecznicze wstrzykiwane dożylnie, roztwór do infuzji leku Irinotecan medac należy przygotowywać w warunkach aseptycznych (patrz punkt 6.3).

W przypadku pojawienia się osadu we fiolce z roztworem lub roztworze po rozcieńczeniu, preparat należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi środków cytotoksycznych.

W aseptycznych warunkach, przy użyciu kalibrowanej strzykawki, pobrać z fiolki wymaganą ilość leku Irinotecan medac koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 250 ml lub butelki infuzyjnej zawierającej 0,9 % roztwór chlorku sodu bądź 5 % roztwór glukozy. Następnie roztwór do infuzji należy dokładnie wymieszać.

### Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Lek przeznaczony wyłącznie do użytku jednorazowego.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
D-22880 Wedel  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16473

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lutego 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 lutego 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2020-03-26