

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irinotecan-Ebewe, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg irynotekanu chlorowodoru trójwodnego (*Irinotecani hydrochloridum trihydricum*), co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml koncentratu zawiera 45 mg sorbitolu (E 420) oraz 0,005 mmol (0,114 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przejrzysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór bez widocznych cząstek, o pH 3,0 - 3,8.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Irinotecan-Ebewe jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego stadium choroby,
- w monoterapii u pacjentów, u których leczenie ustalonym schematem z 5-fluorouracylem zakończyło się niepowodzeniem.

Irinotecan-Ebewe w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, z ekspresją receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor – EGFR), bez mutacji genu KRAS, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia raka z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu (patrz punkt 5.1).

Irinotecan-Ebewe w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Irinotecan-Ebewe w skojarzeniu z kapecytabiną oraz bewacyzumabem lub bez niego jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie dla pacjentów dorosłych. Irinotecan należy podawać do żyły obwodowej lub centralnej.

#### Zalecana dawka

*W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych)*

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m<sup>2</sup> pc. i podawana jest w infuzji dożylniej trwającej 30 do

90 minut co trzy tygodnie (patrz punkty 4.4 i 6.6).

#### *Leczenie skojarzone (u pacjentów wcześniej nieleczonych)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) oceniano w następującym schemacie leczenia (patrz punkt 5.1):

- Irynotekan z 5FU/FA w schemacie co 2 tygodnie.

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 180 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na 2 tygodnie w infuzji dożylniej trwającej 30-90 minut, po której podaje się w infuzji kwas folinowy oraz 5-fluorouracyl.

Dawkowanie i sposób podawania jednocześnie stosowanego cetuksymabu znajdują się w materiałach informacyjnych do tego produktu leczniczego.

Zazwyczaj stosuje się tę samą dawkę irynotekanu, co w ostatnich cyklach wcześniejszego schematu leczenia zawierającego irynotekan. Irynotekanu nie wolno podawać wcześniej niż po upływie 1 godziny od zakończenia infuzji cetuksymabu.

Dawkowanie i sposób podawania jednocześnie stosowanego bewacyzumabu znajdują się w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Dawkowanie i sposób podawania jednocześnie stosowanej kapecytabiny znajdują się w punkcie 5.1 oraz w odpowiednich punktach jej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

#### **Dostosowanie dawkowania**

Irnotekan należy podawać po odpowiednim zmniejszeniu nasilenia wszystkich działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 wg skali toksyczności NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) oraz po całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z leczeniem.

Na początku kolejnego kursu leczenia dawkę irynotekanu i, jeśli to wskazane, 5FU należy zmniejszyć, zależnie od najcięższych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas poprzedniego cyklu leczenia. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni w celu ustąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Następujące działania niepożądane wymagają zmniejszenia o 15 do 20% dawki irynotekanu i (lub) 5FU:

- toksyczność hematologiczna (neutropenia stopień 4, gorączka neutropeniczna [neutropenia stopień 3-4 i gorączka stopień 2-4], trombocytopenia i leukopenia [stopień 4]),
- toksyczność niehematologiczna (stopień 3-4).

Należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki cetuksymabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem, zawartych w materiałach informacyjnych dla tego leku.

Jeśli leczenie skojarzone z kapecytabiną stosowane jest u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m<sup>2</sup> pc., podawanej dwa razy na dobę, zgodnie z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku. Należy również zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki w leczeniu skojarzonym, zamieszczonymi w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

#### **Czas trwania leczenia**

Leczenie irynotekaniem należy kontynuować aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub nietolerowanego nasilenia działań toksycznych.

#### **Szczególne grupy pacjentów**

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

W monoterapii: U pacjentów w stanie czynnościowym (ang. performance status)  $\leq 2$  parametrem określającym dawkę początkową irynotekanu powinno być stężenie bilirubiny we krwi (do 3 razy większe od górnej granicy normy, GGN). U takich pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50% klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), a w związku z tym ryzyko toksyczności hematologicznej jest zwiększone. Z tego względu u tych pacjentów należy co tydzień kontrolować pełną morfologię krwi.

- U pacjentów ze stężeniem bilirubiny do 1,5 raza większym niż GGN zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m<sup>2</sup> pc.
- U pacjentów ze stężeniem bilirubiny od 1,5 do 3 razy większym niż GGN zalecane dawkowanie irynotekanu wynosi 200 mg/m<sup>2</sup> pc.
- Pacjenci ze stężeniem bilirubiny przekraczającym do 3 razy GGN nie powinni być leczeni irynotekaniem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania irynotekanu w terapii skojarzonej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie zaleca się stosowania irynotekanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak badań w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono specjalnych badań właściwości farmakokinetycznych z udziałem osób w podeszłym wieku. Częstość zaburzeń czynności biologicznych u pacjentów w podeszłym wieku biologicznych jest większa, dlatego należy ostrożnie ustalać dla nich dawkę produktu leczniczego i poddawać szczególnie uważnej kontroli (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności irynotekanu u dzieci. Brak dostępnych danych.

#### **Sposób podawania**

*Środki ostrożności, jakie należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego*

Instrukcja rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Przewlekła choroba zapalna jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Stężenie bilirubiny ponad 3-krotnie przekraczające górną granicę normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan czynnościowy pacjenta wg klasyfikacji WHO  $>2$ .
- Jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z żywymi atenuowanymi szczepionkami (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe przeciwwskazania do stosowania cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny znajdują się w materiałach informacyjnych tych produktów leczniczych.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Stosowanie irynotekanu należy ograniczyć do oddziałów wyspecjalizowanych w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej. Lek powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza z odpowiednimi kwalifikacjami do prowadzenia chemioterapii przeciwnowotworowej.

Ze względu na rodzaj i częstość działań niepożądanych, irynotekan należy przepisywać wyłącznie w następujących przypadkach, po dokonaniu oceny spodziewanych korzyści wobec możliwego ryzyka:

- dla pacjentów obarczonych ryzykiem, zwłaszcza znajdujących się w stanie czynnościowym w stopniu 2 wg klasyfikacji WHO,
- w rzadkich przypadkach, gdy pacjenci nie są w stanie stosować się do zaleceń dotyczących leczenia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego i długotrwałego leczenia przeciwbiegunkowego połączonego z piciem dużych ilości płynów po wystąpieniu opóźnionej biegunki). W takich przypadkach zaleca się umieszczenie pacjentów w szpitalu i objęcie ścisłą obserwacją.

Irynotekan w monoterapii jest zwykle stosowany w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie. Jednak u pacjentów, u których konieczna jest dokładniejsza obserwacja lub szczególnie zagrożonych ciężką neutropenią, można rozważyć schemat podawania raz na tydzień (patrz punkt 5).

#### *Opóźniona biegunka*

Pacjentów należy poinformować o ryzyku opóźnionej biegunki, występującej po upływie ponad 24 godzin od podania irynotekanu lub w dowolnym czasie przed kolejnym cyklem leczenia.

W przypadku monoterapii pierwszy płynny stolec występował średnio (mediana) piątego dnia po wlewie irynotekanu. Pacjenci powinni szybko poinformować lekarza prowadzącego o wystąpieniu biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zwiększone ryzyko biegunki występuje u pacjentów po wcześniejszej radioterapii okolic brzucha lub miednicy, pacjentów ze zwiększoną leukocytozą przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów w stanie czynnościowym  $\geq 2$  wg klasyfikacji WHO oraz u kobiet. Nieleczona odpowiednio biegunka może zagrażać życiu pacjenta, zwłaszcza w przypadku występującej jednocześnie neutropenii.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć picie dużych ilości napojów zawierających elektrolity oraz natychmiast zastosować odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe. Leki przeciwbiegunkowe przepisywane są przez oddział szpitalny, w którym podaje się pacjentowi irynotekan. Po wypisaniu ze szpitala pacjent powinien zaopatrzyć się w przepisane produkty lecznicze, aby w razie wystąpienia biegunki móc natychmiast rozpocząć jej leczenie. W razie wystąpienia biegunki pacjent musi również poinformować o tym lekarza lub oddział szpitalny, w którym podano irynotekan.

Obecnie zalecanym lekiem przeciwbiegunkowym jest loperamid w dużych dawkach (dawka początkowa 4 mg, następnie 2 mg co 2 godziny). Leczenie to należy kontynuować przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego płynnego stolca. Nie wolno modyfikować dawki. Ze względu na ryzyko porażennej niedrożności jelit loperamidu nie wolno w żadnym wypadku podawać w takich dawkach dłużej niż przez 48 kolejnych godzin ani krócej niż przez 12 godzin.

Jeśli oprócz biegunki u pacjenta występuje również ciężka neutropenia (liczba neutrofilów  $< 500/\text{mm}^3$ ), poza leczeniem przeciwbiegunkowym należy podawać zapobiegawczo antybiotyk o szerokim zakresie działania.

Oprócz stosowania antybiotyku leczenie biegunki powinno odbywać się w warunkach szpitalnych w następujących przypadkach:

- biegunka przebiega z gorączką,
- biegunka ma ciężki przebieg (konieczne jest dożylne nawodnienie pacjenta),
- biegunka utrzymuje się dłużej niż 48 godzin po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia loperamidem w dużych dawkach

Loperamidu nie należy stosować zapobiegawczo, nawet u pacjentów, u których opóźnione biegunki występowały w czasie poprzednich cykli leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka, w kolejnych cyklach leczenia zaleca się

zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

#### *Hematologia*

W trakcie badań klinicznych częstość neutropenii stopnia 3. i 4. wg skali NCI-CTC była znacząco większa u pacjentów poddawanych wcześniej radioterapii miednicy i (lub) jamy brzusznej niż u pacjentów niepoddawanych radioterapii. Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub 4. w trakcie pierwszego cyklu leczenia było także znacząco większe u pacjentów z wyjściowym stężeniem bilirubiny całkowitej w surowicy wynoszącym co najmniej 1,0 mg/dl w porównaniu z pacjentami ze stężeniem bilirubiny poniżej 1,0 mg/dl.

Podczas leczenia irynotekaniem zaleca się cotygodniowe pełne badanie krwi. Pacjentów należy poinformować o ryzyku neutropenii i znaczeniu gorączki. Gorączkę neutropeniczną (temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  i liczba neutrofilów  $\leq 1000/\text{mm}^3$ ) należy natychmiast leczyć w warunkach szpitalnych, podając dożylnie antybiotyki o szerokim zakresie działania.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie hematologiczne działania niepożądane, zaleca się zmniejszenie dawki w kolejnych kursach leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką biegunką istnieje zwiększone ryzyko zakażenia i toksyczności hematologicznej. U pacjentów z ciężką biegunką należy wykonać pełne badanie morfologiczne krwi.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem terapii należy wykonać badanie czynności wątroby.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy większym niż GGN należy co tydzień kontrolować pełną morfologię krwi ze względu na zmniejszony klirens irynotekanu (patrz punkt 5.2) i zwiększone w związku z tym ryzyko toksyczności hematologicznej. Pacjenci ze stężeniem bilirubiny  $>3$  razy większym niż GGN, patrz punkt 4.3.

#### *Nudności i wymioty*

Przed każdym podaniem irynotekanu zaleca się zapobiegawcze podanie leku przeciwwymiotnego. Nudności i wymioty zgłaszano często. Pacjenci, u których wystąpią wymioty i opóźniona biegunka powinni być natychmiast hospitalizowani w celu leczenia.

#### *Ostry zespół cholinergiczny*

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (określanego jako wczesna biegunka oraz różne inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak pocenie się, kurcze brzucha, zwężenie źrenic i nadmierne wydzielanie śliny) należy podać siarczan atropiny (0,25 mg podskórnym), jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań (patrz punkt 4.8).

Takie objawy można obserwować w trakcie lub wkrótce po zakończeniu infuzji irynotekanu. Uznaje się, że są związane z hamowaniem aktywności cholinoesterazy przez macierzysty irynotekan i mogą występować częściej po zastosowaniu większych dawek irynotekanu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z astmą oskrzelową. Pacjentom, u których wystąpi ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zaleca się profilaktyczne podawanie siarczanu atropiny razem z kolejnymi dawkami irynotekanu.

#### *Zaburzenia oddechowe*

Podczas leczenia irynotekaniem niezbyt często występuje śródmiąższowa choroba płuc w postaci nacieków płucnych. Choroba ta może zakończyć się zgonem pacjenta. Do ewentualnych czynników ryzyka należą: stosowanie toksycznych dla płuc produktów leczniczych, radioterapia i stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii. Pacjentów z czynnikami ryzyka należy uważnie obserwować przed i w trakcie leczenia irynotekaniem, czy nie występują u nich objawy oddechowe.

#### *Wynacznienie*

Nie wiadomo czy irynotekan jest związkiem o działaniu drażniącym, ale należy zachować ostrożność i w celu uniknięcia wynaczynienia kontrolować miejsce wkłucia, czy nie występują objawy zapalenia. W razie wynaczynienia zaleca się przemycie miejsca podania i przyłożenie lodu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Ze względu na większą częstość zaburzeń czynności biologicznych u pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza czynności wątroby, należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki irynotekanu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### *Przewlekłe zapalne choroby jelit i (lub) niedrożność jelit*

Pacjentom nie wolno podawać irynotekanu do czasu ustąpienia niedrożności jelit (patrz punkt 4.3).

#### *Czynność nerek*

Obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi. Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek. Te zdarzenia przypisywano zwykle powikłaniom zakażenia lub odwodnieniu związanemu z nudnościami, wymiotami lub biegunką. Zgłaszano także rzadkie przypadki zaburzeń czynności nerek w wyniku zespołu rozpadu guza.

### **Radioterapia**

U pacjentów poddawanych wcześniej radioterapii miednicy i (lub) jamy brzusznej istnieje zwiększone ryzyko mielosupresji po podaniu irynotekanu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, którzy otrzymali wcześniej rozległą radioterapię (np. napromienianie >25% szpiku kostnego oraz w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia irynotekaniem). U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności serca*

Po zastosowaniu leczenia irynotekaniem obserwowano epizody niedokrwienia mięśnia sercowego, głównie u pacjentów z istniejącą chorobą serca, z innymi znanymi czynnikami ryzyka dla choroby serca lub poddawanych wcześniej cytotoksycznej chemioterapii (patrz punkt 4.8).

Dlatego stan pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka należy ściśle monitorować, a także podjąć działania mające na celu zminimalizowanie wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka tj. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia.

### **Zaburzenia naczyniowe**

Stosowanie irynotekanu rzadko wiązało się ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi (zator płucny, zakrzepica żył oraz zakrzepica z zatorami tętnic) u pacjentów z nowotworem i dodatkowo różnymi czynnikami ryzyka.

#### *Inne*

U pacjentów, u których występowały epizody odwodnienia na skutek biegunki i (lub) wymiotów lub posocznicy obserwowano rzadkie przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego lub niewydolności krążeniowej.

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i, odpowiednio, do 1 miesiąca i do 3 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu i silnych inhibitorów (np. ketokonazolu) lub induktorów izoenzymu CYP3A4 (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny) ze względu na możliwość zmiany metabolizmu irynotekanu (patrz punkt 4.5).

Każdy ml produktu leczniczego zawiera 45 mg sorbitolu.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u każdego pacjenta należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący objawów dziedzicznej nietolerancji fruktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

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

*Jednoczesne stosownie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)*

##### **Szczepionka przeciw żółtej febrze**

Ryzyko śmiertelnej uogólnionej reakcji poszczepiennej.

##### **Ziele dziurawca**

Zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w osoczu. W małym badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym stosowano jednocześnie irynotekan w dawce 350 mg/m<sup>2</sup> pc. i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie o 42% stężenia czynnego metabolitu irynotekanu, SN-38, w osoczu. Z tego względu ziela dziurawca nie należy stosować jednocześnie z irynotekaniem.

##### **Żywe atenuowane szczepionki**

Ryzyko ogólnoustrojowej reakcji poszczepiennej, która może zakończyć się zgonem.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie w trakcie leczenia irynotekaniem oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Można stosować szczepionki zawierające martwe lub inaktywowane organizmy, ale odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

*Jednoczesne stosownie niezalecane (patrz punkt 4.4)*

Jednoczesne stosowanie irynotekanu i silnych inhibitorów cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) może zmienić metabolizm irynotekanu, więc należy go unikać (patrz punkt 4.4).

##### **Silne induktory CYP3A4 i (lub) UGT1A1**

(np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina)

Ryzyko zmniejszonej ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 (SN-38G) oraz osłabionego działania farmakodynamicznego. W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie przeciwdrgawkowych produktów leczniczych indukujących izoenzym CYP3A prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 oraz do osłabienia działania farmakodynamicznego. Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych wyrażał się zmniejszeniem o co najmniej 50% wartości AUC dla SN-38 i SN-38G. Poza indukcją CYP3A4, nasiloną glukuronidacją i zwiększone wydzielanie z żółcią może odgrywać rolę w osłabieniu działania irynotekanu oraz jego metabolitów.

##### **Dodatkowo fenytoina**

Ryzyko nasilenia drgawek na skutek zmniejszenia wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez cytotoksyczne produkty lecznicze.

**Silne inhibitory CYP3A4** (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, inhibitory proteazy, klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna)

Wyniki badania wskazują, że w porównaniu z monoterapią irynotekaniem, jednoczesne podawanie ketokonazolu prowadziło do zmniejszenia wartości AUC pochodnej kwasu aminowalerianowego (APC) o 87% oraz zwiększenia wartości AUC metabolitu SN-38 o 109%.

**Inhibitory UGT1A1** (np. atazanawir, ketokonazol, regorafenib)

Ryzyko zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na SN-38 – czynny metabolit irynotekanu. Należy brać je pod uwagę, jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne.

### **Inne inhibitory CYP3A4** (np. kryzotynib, idelalisyb)

Ryzyko zwiększonej toksyczności irynotekanu na skutek osłabionego metabolizmu irynotekanu przez kryzotynib lub idelalisyb.

*Jednoczesne stosownie wymagające ostrożności*

### **Antagoniści witaminy K**

Zwiększone ryzyko krwotoku i zdarzeń zakrzepowych w przebiegu chorób nowotworowych. Jeśli wskazane jest zastosowanie leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K, konieczne jest częstsze kontrolowanie wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR).

*Jednoczesne stosownie do rozważenia*

### **Produkty lecznicze o działaniu immunosupresyjnym** (np. cyklosporyna, takrolimus)

Nadmierne zahamowanie układu odpornościowego z ryzykiem limfoproliferacji.

### **Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe**

Nie można wykluczyć możliwości interakcji między irynotekaniem a lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Irynotekan hamuje aktywność esterazy cholinowej, a produkty lecznicze tego typu mogą wydłużać blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez suksametonium i znosić blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną działaniem niedepolaryzujących produktów leczniczych zwiotczających mięśnie.

*Inne połączenia*

### **5-fluorouracyl i kwasu folinowy**

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schemacie chemioterapii skojarzonej nie zmienia właściwości farmakokinetycznych irynotekanu.

### **Bewacyzumab**

Wyniki badania interakcji lekowej nie wykazały znaczącego wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę irynotekanu ani jego czynnego metabolitu SN-38. Nie wyklucza to jednak możliwości zwiększenia toksyczności wynikającej z właściwości farmakologicznych.

### **Cetuksymab**

Nie dowiedziono, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i, odpowiednio, do 1 miesiąca i do 3 miesięcy po jego zakończeniu.

### *Ciąża*

Brak danych dotyczących stosowania irynotekanu u kobiet w ciąży. Wykazano, że irynotekan ma u zwierząt działanie embriotoksyczne i teratogenne. Ze względu na wyniki badań na zwierzętach oraz mechanizm działania, irynotekanu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

### *Karmienie piersią*

W mleku samic szczurów w okresie laktacji stwierdzano obecność irynotekanu znakowanego <sup>14</sup>C. Nie wiadomo, czy irynotekan przenika do mleka kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt, karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia irynotekaniem (patrz punkt 4.3).



## *Płodność*

Nie ma badań dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach udokumentowano niekorzystne działanie irynotekanu na płodność potomstwa (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Irynotekan ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania irynotekanu oraz doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w razie wystąpienia tych objawów.

## **4.8 Działania niepożądane**

### ***Badania kliniczne***

Zebrane szczegółowe działania niepożądane pochodzą z badań prowadzonych u pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. Niżej przedstawiono ich częstości. Oczekuje się, że działania niepożądane notowane w innych wskazaniach będą podobne do występujących u pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy.

Najczęstsze ( $\geq 1/10$ ), ograniczające dawkę działania niepożądane irynotekanu to opóźniona biegunka (występująca później niż 24 godziny po podaniu) oraz zaburzenia krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Neutropenia jest działaniem niepożądanym, ograniczającym dawkę. Neutropenia była przemijająca i nie nasilała się wraz z dawką. Mediana czasu do jej największego nasilenia wynosiła 8 dni zarówno podczas monoterapii, jak i leczenia skojarzonego.

Bardzo często obserwowano ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny. Objawiał się głównie wczesną biegunką, występowały też różne inne objawy, takie jak ból brzucha, pocenie się, zwężenie źrenic i zwiększone ślinienie, występujące w trakcie podawania irynotekanu lub w ciągu 24 godzin po infuzji. Wymienione objawy ustępują po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

### ***Monoterapia***

Następujące działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku z podawaniem irynotekanu odnotowano u 765 pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 350 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii. W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

### **Działania niepożądane irynotekanu stosowanego w monoterapii (350 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie)**

<b>Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia
	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Małopłytkowość
	Często	Neutropenia z gorączką
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Bardzo często	Wymioty
	Bardzo często	Nudności
	Bardzo często	Ból brzucha
	Często	Zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych
	Bardzo często	Gorączka
	Bardzo często	Astenia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALAT i AspAT)
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

### Opis wybranych działań niepożądanych (monoterapia)

**Ciężką biegunkę** obserwowano u 20% pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia przeciwbiegunkowego. W ocenianych kursach chemioterapii u 14% pacjentów wystąpiła ciężka biegunka. Pierwsze płynne stolce wystąpiły średnio (mediana) w 5. dniu po infuzji trójwodnego chlorowodoru irynotekanu.

**Nudności i wymioty** miały nasilenie ciężkie u około 10% pacjentów otrzymujących leki przeciwwymiotne.

**Zaparcie** obserwowano u mniej niż 10% pacjentów.

**Neutropenię** odnotowano u 78,7% pacjentów, z czego ciężka neutropenia (liczba neutrofilów  $<500$  komórek/ $\text{mm}^3$ ) wystąpiła u 22,6% pacjentów. Spośród ocenianych cykli leczenia w 18% liczba neutrofilów wynosiła  $<1000$  komórek/ $\text{mm}^3$ , w tym w 7,6% była mniejsza niż 500 komórek/ $\text{mm}^3$ . Całkowite ustąpienie neutropenii następowało zwykle po 22 dniach.

**Neutropenię z gorączką** zgłaszano u 6,2% pacjentów (1,7% cykli chemioterapii).

**Zakażenia** występowały u około 10,3% pacjentów (2,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 5,3% pacjentów (1,1% cykli), a w 2 przypadkach zakończyły się zgonem pacjenta..

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

**Małopłytkowość** ( $<100\ 000$  komórek/ $\text{mm}^3$ ) obserwowano u 7,4% pacjentów (1,8% cykli), przy czym w 0,9% przypadków liczba płytek wynosiła  $\leq 50\ 000$  komórek/ $\text{mm}^3$  (0,2% cykli). U prawie wszystkich pacjentów normalizacja liczby płytek nastąpiła przed 22. dniem.

**Ostry zespół cholinergiczny:** ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów otrzymujących irynotekan w monoterapii.

**Astenia** była poważna u mniej niż 10% pacjentów leczonych irynotekaniem w monoterapii. Nie ustalono jednoznacznego związku przyczynowego ze stosowaniem irynotekanu.

**Gorączka** bez zakażenia i bez ciężkiej neutropenii wystąpiła u 12% pacjentów otrzymujących irynotekan w monoterapii.

**Badania diagnostyczne:** obserwowano przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz (9,2% pacjentów), fosfatazy zasadowej (8,1% pacjentów) lub stężenia bilirubiny w surowicy (1,8% pacjentów), bez progresji przerzutów do wątroby. U 7,3% pacjentów obserwowano przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

### Leczenie skojarzone

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie odnoszą się do irynotekanu.

Nie dowiedziono, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie. W przypadku skojarzonego leczenia z cetuksymabem zgłaszano dodatkowe działania niepożądane związane z tym lekiem (np. trądzikopodobne zapalenie skóry w 88%). Informacje na temat działań niepożądanych irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem znajdują się również w odpowiednich Charakterystykach produktu leczniczego.

Do działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem, oprócz obserwowanych podczas monoterapii kapecytabiną (lub zgłaszanych częściej niż podczas stosowania samej kapecytabiny) należą:

*Bardzo często (działania niepożądane wszystkich stopni):*  
zakrzepica/zator;

*Często (działania niepożądane wszystkich stopni):*  
 nadwrażliwość, niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego;  
*Często (działania niepożądane stopnia 3. i 4.):*  
 neutropenia z gorączką.

Pełna informacja na temat działań niepożądanych kapecytabiny znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego kapecytabinę.

Do działań niepożądanych 3. i 4. stopnia opisywanych u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, oprócz obserwowanych podczas monoterapii bewacyzumabem lub zgłaszanych częściej niż podczas monoterapii kapecytabiną, należą:

*Często (działania niepożądane stopnia 3. i 4.):*  
 neutropenia, zakrzepica/zator, nadciśnienie tętnicze i niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego.

Pełna informacja na temat działań niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu znajduje się w odpowiednich Charakterystykach produktu leczniczego.

Głównym istotnym zagrożeniem związanym z dodaniem bewacyzumabu do bolusa irynotekanu z 5FU i FA było nadciśnienie tętnicze stopnia 3. Ponadto, ten schemat chemioterapii powodował, w porównaniu z samym irynotekaniem/5FU/FA w bolusie, niewielkie zwiększenie częstości biegunki oraz leukopenii stopnia 3. lub 4. Dodatkowe informacje dotyczące działań niepożądanych w przypadku skojarzenia irynotekanu z bewacyzumabem znajdują się w Charakterystyce produktu leczniczego bewacyzumabu.

Badano irynotekan w skojarzeniu z 5-FU i FA w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami.

Jak wskazują dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, bardzo często notowano działania niepożądane stopnia 3. i 4. NCI, o możliwym lub prawdopodobnym związku z podaniem irynotekanu, dotyczące zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Następujące działania niepożądane uznane za możliwie lub prawdopodobnie związane z podaniem irynotekanu opisywano u 145 pacjentów leczonych irynotekaniem podawanym co drugi tydzień w zalecanej dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z 5FU/FA.

### **Działania niepożądane irynotekanu stosowanego w leczeniu skojarzonym (180 mg/m<sup>2</sup> pc. co 2 tygodnie)**

<b>Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość
	Bardzo często	Neutropenia
	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Neutropenia z gorączką
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Bardzo często	Wymioty
	Bardzo często	Nudności
	Często	Ból brzucha
	Często	Zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych

podania	Bardzo często	Astenia
	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT)
	Bardzo często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Bardzo często	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

### Opis wybranych działań niepożądanych (leczenie skojarzone)

**Ciężką biegunkę** obserwowano u 13,1% pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia przeciwbiegunkowego. W ocenianych kursach chemioterapii u 3,9% pacjentów wystąpiła ciężka biegunka.

Obserwowano mniejszą częstość ciężkich **nudności i wymiotów** (odpowiednio u 2,1% i 2,8% pacjentów).

**Zaparcie** związane ze stosowaniem irynotekanu i (lub) loperamidu obserwowano u 3,4% pacjentów.

**Neutropenię** odnotowano u 82,5% pacjentów, z czego ciężka neutropenia (liczba neutrofilów <500 komórek/mm<sup>3</sup>) wystąpiła u 9,8% pacjentów. Spośród ocenianych cykli leczenia w 67,3% liczba neutrofilów wynosiła <1000 komórek/mm<sup>3</sup>, w tym w 2,7% była mniejsza niż 500 komórek /mm<sup>3</sup>.

Całkowite ustąpienie neutropenii następowało zwykle w ciągu 7-8 dni.

**Neutropenię z gorączką** zgłaszano u 3,4% pacjentów (0,9% cykli chemioterapii).

**Zakażenia** występowały u około 2% pacjentów (0,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli), a w 1 przypadku zakończyły się zgonem pacjenta..

**Niedokrwistość** zgłaszano u 97,2% pacjentów (u 2,1% stężenie hemoglobiny wynosiło <8 g/dl).

**Małopłytkowość** (<100 000 komórek/mm<sup>3</sup>) obserwowano u 32,6% pacjentów (21,8% cykli). Nie odnotowano poważnej małopłytkowości (<50 000 komórek/mm<sup>3</sup>).

**Ostry zespół cholinergiczny**: ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 1,4% pacjentów otrzymujących irynotekan w leczeniu skojarzonym.

**Astenia** była poważna u 6,2% pacjentów otrzymujących irynotekan w leczeniu skojarzonym. Nie ustalono jednoznacznego związku przyczynowego ze stosowaniem irynotekanu.

**Gorączka bez zakażenia** i bez ciężkiej neutropenii wystąpiła u 6,2% pacjentów otrzymujących irynotekan w leczeniu skojarzonym.

**Badania diagnostyczne**: obserwowano przemijające zwiększenie (stopień 1. i 2.) aktywności AspAT (15% pacjentów), AlAT (11%), fosfatazy zasadowej (11% pacjentów) lub stężenia bilirubiny w surowicy (10% pacjentów), bez progresji przerzutów do wątroby. Przemijające zwiększenie stopnia 3. odnotowano u, odpowiednio, 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów, a zwiększenie stopnia 4. nie wystąpiło u żadnego pacjenta.

Bardzo rzadko zgłaszano zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy.

Zgłoszono rzadkie przypadki hipokaliemii i hiponatremii, najczęściej spowodowane biegunką i wymiotami.

### *Inne działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem irynotekanu podawanego w schemacie tygodniowym*

Następujące dodatkowe działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszano w badaniach klinicznych irynotekanu: ból, posocznica, zaburzenia dotyczące odbyticy, kandydoza przewodu pokarmowego, hipomagnezemia, wysypka, objawy skórne, zaburzenia chodu, splątanie, ból głowy, omdlenie, zaczerwienienie, bradykardia, zakażenie dróg moczowych, ból piersi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGT), wynacznienie, zespół rozpadu guza, zaburzenia sercowo-naczyniowe (dławica piersiowa, zatrzymanie czynności serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, choroby naczyń obwodowych, zaburzenia naczyniowe) oraz incydenty zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica tętnic, zawał mózgu, udar naczyniowy mózgu, zakrzepica żył głębokich, zator tętnic dolnych kończyn, zator tętnicy płucnej, zapalenie zakrzepowe żył, zakrzepica i nagły zgon), patrz punkt 4.4.

### Dane z okresu po wprowadzeniu irynotekanu do obrotu

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego; jeden z przypadków udokumentowany bakteriologicznie (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>· Posocznica</li> <li>· Zakażenia grzybicze<sup>a</sup></li> <li>· Zakażenia wirusowe<sup>b</sup></li> </ul>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Małopłytkowość z przeciwciałami przeciw płytkowymi</li> </ul>
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Nadwrażliwość</li> <li>· Reakcja anafilaktyczna</li> </ul>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Odwodnienie (w wyniku biegunki i wymiotów)</li> <li>· Hipowolemia</li> </ul>
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Zaburzenia mowy, zazwyczaj przemijające, w niektórych przypadkach związane z zespołem cholinergicznym obserwowanym w trakcie lub wkrótce po infuzji irynotekanu</li> <li>· Parestezje</li> <li>· Mimowolne skurcze mięśni</li> </ul>
Zaburzenia serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Nadciśnienie tętnicze (w trakcie lub po infuzji)</li> <li>· Niewydolność krążenia*</li> </ul>
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Niedociśnienie tętnicze*</li> </ul>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Choroba śródmiąższowa płuc w postaci nacieków w płucach występuje niezbyt często w trakcie leczenia irynotekaniem; zgłaszano wczesne objawy, takie jak duszność (patrz punkt 4.4)</li> <li>· Duszność (patrz punkt 4.4)</li> <li>· Czkawka</li> </ul>
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Niedrożność jelit</li> <li>· Niedrożność porażenna jelit (<i>ileus</i>): zgłaszano również przypadki niepoprzedzone zapaleniem jelita grubego</li> <li>· Okrężnica olbrzymia (megakolon)</li> <li>· Krwotok z przewodu pokarmowego</li> <li>· Zapalenie jelita grubego: w niektórych przypadkach powikłane owrzodzeniem, krwawieniem, niedrożnością jelit lub zakażeniem</li> <li>· Zapalenie kątnicy</li> <li>· Niedokrwienne zapalenie jelita grubego</li> <li>· Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</li> <li>· Objawowe lub bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych</li> <li>· Perforacja jelita</li> </ul>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Słuszczeniowe zapalenie wątroby</li> <li>· Słuszczenie wątroby</li> </ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Reakcje skórne</li> </ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Kurcze mięśni</li> </ul>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Zaburzenia czynności nerek i ostra niewydolność nerek, zazwyczaj u pacjentów</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>z zakażeniem i (lub) niedoborem płynów w wyniku poważnego toksycznego działania na przewód pokarmowy*</li> <li>· Niewydolność nerek*</li> </ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Reakcja w miejscu podania infuzji</li> </ul>
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Zwiększona aktywność amylazy</li> <li>· Zwiększona aktywność lipazy</li> <li>· Hipokaliemia</li> <li>· Hiponatremia, najczęściej związana z biegunką i wymiotami</li> <li>· Zwiększona aktywność aminotransferaz (tzn. AspAT i AlAT) bez progresji przerzutów do wątroby (zgłaszana bardzo rzadko)</li> </ul>

\* U pacjentów, u których występowało odwodnienie w wyniku biegunki i (lub) wymiotów albo posocznica niezbyt często obserwowano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego lub niewydolności krążenia.

<sup>a</sup> np. zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, aspergiloza oskrzelowo-płucna, kandydoza ogólnoustrojowa

<sup>b</sup> np. półpasiec, grypa, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego

#### 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 181 C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### *Objawy*

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu po podaniu dawek do około dwóch razy większych niż zalecana dawka terapeutyczna, które może zakończyć się zgonem.

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka.

### *Postępowanie*

Nie jest znana odtrutka na irynotekan. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania odwodnieniu w wyniku biegunki oraz leczyć powikłania związane z zakażeniami.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, inhibitory topoizomerazy I,  
kod ATC: L01XX19

#### Mechanizm działania

#### *Dane doświadczalne*

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest lekiem onkolitycznym, wybiórczo hamującym aktywność topoizomerazy I DNA. W większości tkanek irynotekan jest metabolizowany przez karboksyesterazę do SN-38, który w porównaniu z irynotekaniem wykazuje większą aktywność w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I oraz większą cytotoksyczność w stosunku do linii komórek nowotworowych mysich i ludzkich. Hamowanie aktywności topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 powoduje uszkodzenia pojedynczej nici DNA, które blokują widełki replikacyjne DNA i odpowiadają za działanie cytotoksyczne. Działanie cytotoksyczne zależało od czasu i było wybiórcze wobec fazy S.

W warunkach *in vitro* irynotekan i SN-38 nie były rozpoznawane w istotnym stopniu przez glikoproteinę P MDR i wykazywały działanie cytotoksyczne na linii komórkowe odporne na doksorubicynę i winblastynę.

Ponadto irynotekan wykazuje *in vivo* szeroki zakres aktywności przeciwnowotworowej w modelach doświadczalnych guzów u myszy (gruczolakorak przewodu trzustkowego P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki jelita grubego C38 i C51) oraz ksenotransplantach ludzkich (gruczolakorak jelita grubego Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan jest również aktywny w nowotworach wykazujących ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczka P388 oporna na winkrystynę i doksorubicynę).

Oprócz aktywności przeciwnowotworowej, najbardziej istotnym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie acetylocholinesterazy.

### ***Dane kliniczne***

#### **Terapia skojarzona w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego z przerzutami**

##### **Leczenie skojarzone z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem**

Przeprowadzono badanie III fazy u 385 nieleczonych uprzednio pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których stosowano leczenie zgodnie ze schematem dawkowania co dwa tygodnie (patrz punkt 4.2) lub raz w tygodniu. W każdym schemacie dawkowania co dwa tygodnie, po podaniu irynotekanu w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dwa tygodnie, w 1. dniu podaje się wlew dożylny z kwasu folinowego (200 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie w ciągu 2 godzin) i 5-fluorouracyl (400 mg/m<sup>2</sup> pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, a następnie 600 mg/m<sup>2</sup> pc. w trwającej 22 godziny infuzji dożylny). W 2. dniu podaje się ponownie kwas folinowy i 5-fluorouracyl według tego samego schematu dawkowania. W schemacie cotygodniowym, po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc. podaje się kwas folinowy w infuzji (500 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez 2 godziny), a następnie 5-fluorouracyl (2300 mg/m<sup>2</sup> pc. w 24-godzinnej infuzji dożylny) przez 6 tygodni.

W badaniu leczenia skojarzonego z zastosowaniem wyżej opisanych dwóch schematów dawkowania, skuteczność irynotekanu oceniano u 198 leczonych pacjentów:

	Leczenie skojarzone (oba schematy dawkowania) (n=198)		Schemat dawkowania raz w tygodniu (n=50)		Schemat dawkowania raz na dwa tygodnie (n=148)	
	Irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA
Odpowiedź (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Wartość p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana czasu do progresji (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Wartość p	p<0,001		NZ		p=0,001	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5

Wartość p	NZ		p=0,043		NZ	
Mediana czasu trwania odpowiedzi i stabilizacji (miesiące)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Wartość p	p<0,001		NZ		p=0,003	
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Wartość p	p=0,0014		NZ		p<0,001	
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Wartość p	p=0,028		NZ		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NZ: nieznamienne

\* analiza populacji zgodnie z protokołem badania

Przy schemacie dawkowania raz w tygodniu częstość ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 25,6% u pacjentów leczonych samym schematem 5FU/FA. Częstość ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów <500/mm<sup>3</sup>) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 2,4% u pacjentów leczonych samym schematem 5FU/FA.

Ponadto w grupie, u której stosowano leczenie skojarzone z irynotekaniem, mediana czasu do trwałego pogorszenia stanu czynnościowego pacjenta była znacząco większa niż w grupie leczonej samym 5FU/FA (p=0,046).

W omawianym badaniu III fazy jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Czas do trwałego pogorszenia stanu pacjenta był konsekwentnie dłuższy w grupach otrzymujących irynotekanie. Przebieg zmian w skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (Global Health Status/Quality of Life) był nieco lepszy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone z irynotekaniem. Wprawdzie różnica ta nie była znamienne, pokazuje jednak, że w leczeniu skojarzonym z irynotekaniem można uzyskać skuteczność kliniczną bez zmian jakości życia.

### Leczenie skojarzone z bewacyzumabem

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą oceniano zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z irynotekaniem/5FU/FA, jako leczenia pierwszej linii w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dołączenie bewacyzumabu do leczenia skojarzonego o składzie irynotekanie/5FU/FA spowodowało statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Korzyść kliniczną, mierzoną jako całkowity czas przeżycia, zaobserwowano we wszystkich zdefiniowanych wstępnie podgrupach pacjentów (w tym również w zależności od wieku, płci, statusu czynnościowego, lokalizacji guza pierwotnego, liczby zajętych narządów i czasu trwania przerzutów). Patrz także Charakterystyka Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Podsumowanie wyników oceny skuteczności w badaniu AVF2107g zostało przedstawione w tabeli

	<b>AVF2107g</b>	
	<b>Ramię 1</b> <b>Irynotekanie/5FU/FA +</b> <b>Placebo</b>	<b>Ramię 2</b> <b>Irynotekanie/5FU/FA</b> <b>+ Avastin<sup>a</sup></b>
<b>Liczba pacjentów</b>	<b>411</b>	<b>402</b>



<u>Całkowity czas przeżycia</u>		
<u>Mediana czasu (miesiące)</u>	<u>15,6</u>	<u>20,3</u>
<u>95% przedział ufności</u>	<u>14,29 – 16,99</u>	<u>18,46 – 24,18</u>
<u>Ryzyko względne<sup>b</sup></u>		<u>0,660</u>
<u>Wartość p</u>		<u>0,00004</u>
<u>Czas przeżycia bez progresji</u>		
<u>Mediana czasu (miesiące)</u>	<u>6,2</u>	<u>10,6</u>
<u>Ryzyko względne</u>		<u>0,54</u>
<u>Wartość p</u>		<u>&lt;0,0001</u>
<u>Całkowity wskaźnik odpowiedzi</u>		
<u>Odsetek (%)</u>	<u>34,8</u>	<u>44,8</u>
<u>95% przedział ufności</u>	<u>30,2 – 39,6</u>	<u>39,9 – 49,8</u>
<u>Wartość p</u>		<u>0,0036</u>
<u>Czas trwania odpowiedzi</u>		
<u>Mediana czasu (miesiące)</u>	<u>7,1</u>	<u>10,4</u>
<u>25–75 percentyl (miesiące)</u>	<u>4,7 – 11,8</u>	<u>6,7 – 15,0</u>

<sup>a</sup> 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie

<sup>b</sup> w stosunku do ramienia kontrolnego.

### Leczenie skojarzone z cetuksymabem

EMR 62 202-013:

W tym randomizowanym badaniu u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia w tym wskazaniu, porównywano skojarzoną terapię cetuksymabem i irynotekaniem plus 5-FU/FA w infuzji (n=599) do samej chemioterapii (n=599). Odsetek pacjentów z guzami bez mutacji genu KRAS w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena genu KRAS, wyniósł 64%.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu podsumowano w tabeli niżej:

<b>Zmienna/statystyka</b>	<b>Populacja ogólna</b>		<b>Populacja bez mutacji genu KRAS</b>	
	<b>Cetuksymab plus FOLFIRI (N=599)</b>	<b>FOLFIRI (N=599)</b>	<b>Cetuksymab plus FOLFIRI (N=172)</b>	<b>FOLFIRI (N=176)</b>
<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>				
Wskaźnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Wartość p	0,0479		0,0167	

CI = przedział ufności

FOLFIRI = irynotekan plus 5-FU/FA w infuzji

ORR = całkowity współczynnik odpowiedzi (pacjenci, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź)

PFS = czas przeżycia bez progresji

### Leczenie skojarzone z kapecytabiną

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 2 tygodnie w cyklach trzytygodniowych w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Ośmiuset dwudziestu pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do ramienia z zastosowaniem leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszej linii (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugiej linii (350 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia) oraz w trzeciej linii skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: kapecytabina w pierwszej linii (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugiej linii (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia). Wszystkie cykle terapeutyczne podawano w odstępach 3 tygodni. W pierwszej linii leczenia mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji według zamierzonego leczenia (ang. intent-to-treat – ITT) wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI 5,1 - 6,2 miesiąca) w przypadku monoterapii kapecytabiną oraz 7,8 miesiąca (95% CI 7,0 - 8,3 miesiąca) w przypadku terapii schematem XELIRI (p=0,0002).

Dane z analizy przejściowej wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 2 tygodnie w cyklach co 3 tygodnie, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Stu piętnastu pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną 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-dniowa przerwa), irynotekan (200 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie); 118 pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowa przerwa), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinna infuzja pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie). Przeżycie wolne od progresji choroby po 6 miesiącach w populacji ITT wyniosło 80% (XELIRI plus bewacyzumab) vs. 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita i częściowa) wyniósł 45% (XELOX plus bewacyzumab) vs. 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

### **Monoterapia w leczeniu drugiej linii raka jelita grubego z przerzutami**

Badania kliniczne II/III fazy przeprowadzono według schematu dawkowania w odstępach trzytygodniowych u ponad 980 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których wcześniejsze leczenie 5-fluorouracylem zakończyło się niepowodzeniem. Skuteczność irynotekanu oceniano u 765 pacjentów z udokumentowaną progresją choroby w trakcie stosowania 5-fluorouracylu w chwili przyjęcia do badania.

	Faza III					
	Irynotekan a leczenie podtrzymujące			Irynotekan a 5FU		
	Irynotekan n=183	Leczenie podtrzymujące n=90	wartość p	Irynotekan n=127	5FU n=129	wartość p
Czas przeżycia bez progresji po 6 miesiącach (%)	n.d.	n.d.		33,5*	26,7	p=0,03
Czas przeżycia po 12 miesiącach (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

n.d. nie dotyczy

\* różnica znamionowa statystycznie

W badaniach II fazy przeprowadzonych u 455 pacjentów z zastosowaniem schematu dawkowania co trzy tygodnie wskaźnik przeżycia bez progresji po 6 miesiącach wynosił 30%, a mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 18 miesięcy.

Ponadto przeprowadzono nieporównawcze badania II fazy z udziałem 304 pacjentów leczonych według schematu dawkowania raz w tygodniu dawką 125 mg/m<sup>2</sup> pc., podawaną w 90-minutowej infuzji dożylniej przez 4 kolejne tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy. W badaniach tych mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia wynosiła 10 miesięcy. W grupie 193 pacjentów leczonych według cotygodniowego schematu dawkowania, z dawką początkową 125 mg/m<sup>2</sup> pc., profil bezpieczeństwa był porównywalny do schematu dawkowania co trzy tygodnie. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych wodnistych stolców wynosiła 11 dni.

### **Leczenie skojarzone z cetuksymabem po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej z irynotekaniem**

Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabem z irynotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Leczenie skojarzone zastosowano ogółem u 356 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami wykazującym ekspresję EGFR, u których stwierdzono ostatnio niepowodzenie cytotoksycznej chemioterapii z irynotekaniem i których sprawność oceniono na minimum 60 punktów w skali Karnofsky'ego (przy czym u większości pacjentów tej grupy wynik był  $\geq 80$ ).

EMR 62 202-007

W tym randomizowanym badaniu porównywano leczenie skojarzone cetuksymabem z irynotekaniem (218 pacjentów) do cetuksymabu stosowanego w monoterapii (111 pacjentów).

IMCL CP02-9923

W otwartym badaniu z pojedynczym ramieniem oceniano leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności w tych badaniach zostały podsumowane w poniższej tabeli:

<u>Badanie</u>	<u>N</u>	<u>ORR</u>		<u>DCR</u>		<u>PFS</u> (miesiące)		<u>OS</u> (miesiące)	
		<u>n (%)</u>	<u>95% CI</u>	<u>n (%)</u>	<u>95% CI</u>	<u>Mediana</u>	<u>95% CI</u>	<u>Mediana</u>	<u>95% CI</u>
<u>Cetuksymab+irynotekan</u>									
<u>EMR 62 202-007</u>	<u>218</u>	<u>50</u> (22,9)	<u>17,5,</u> <u>29,1</u>	<u>121</u> (55,5)	<u>48,6,</u> <u>62,2</u>	<u>4,1</u>	<u>2,8, 4,3</u>	<u>8,6</u>	<u>7,6, 9,6</u>
<u>IMCLCP02-9923</u>	<u>138</u>	<u>21</u> (15,2)	<u>9,7, 22,3</u>	<u>84</u> (60,9)	<u>52,2,</u> <u>69,1</u>	<u>2,9</u>	<u>2,6, 4,1</u>	<u>8,4</u>	<u>7,2, 10,3</u>
<u>Cetuksymab</u>									
<u>EMR 62 202-007</u>	<u>111</u>	<u>12</u> (10,8)	<u>5,7, 18,1</u>	<u>36</u> (32,4)	<u>23,9,</u> <u>42,0</u>	<u>1,5</u>	<u>1,4, 2,0</u>	<u>6,9</u>	<u>5,6, 9,1</u>

CI = przedział ufności; DCR = odsetek kontroli choroby: pacjenci wykazujący pełną lub częściową odpowiedź, lub stabilizację przebiegu choroby przez co najmniej 6 tygodni; ORR = całkowity współczynnik odpowiedzi (pacjenci, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź); OS = całkowity czas przeżycia; PFS = czas przeżycia bez progresji

Skuteczność leczenia skojarzonego z zastosowaniem cetuksymabu z irynotekaniem była większa niż cetuksymabu stosowanego w monoterapii w odniesieniu do takich parametrów oceny, jak ORR (całkowity współczynnik odpowiedzi), DCR (odsetek kontroli choroby) i PFS (czas przeżycia bez progresji). W randomizowanym badaniu nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite (wskaźnik ryzyka 0,91, p=0,48).

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

Urydylodifosfoglukuronylotransferaza 1A1 (UGT1A1) uczestniczy w metabolicznej inaktywacji czynnego metabolitu irynotekanu, SN-38 do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G). Gen kodujący UGT1A1 jest wysoko polimorficzny, co powoduje zmienną międzysobniczą wydolność metaboliczną. Jedną szczególną zmianą w genie UGT1A1 dotyczy polimorfizmu regionu promotorowego, znanego jako wariant allelu UGT1A1\*28. Obecność tego wariantu oraz inne wrodzone niedobory UGT1A1 (tj. zespół Criglera-Najjara i zespół Gilberta) wiążą się ze zmniejszeniem aktywności tego enzymu. Metaanaliza danych wskazuje, że u osób z zespołem Criglera-Najjara typu 1 i 2 lub u osób homozygotycznych w odniesieniu do allelu UGT1A1\*28 (zespół Gilberta) zwiększone jest ryzyko toksyczności hematologicznej (stopnia 3 i 4) po podaniu irynotekanu w umiarkowanych lub dużych dawkach (>150 mg/m<sup>2</sup> pc.). Nie ustalono związku między genotypem UGT1A1 a występowaniem biegunki wywołanej przez irynotekan.

Pacjenci będący homozygotami w odniesieniu do allelu UGT1A1\*28 powinni otrzymywać zwykłą dawkę początkową irynotekanu. Jednak należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksycznego działania na układ krwiotwórczy. U pacjentów, u których podczas wcześniejszego leczenia wystąpiły objawy toksyczności hematologicznej, należy rozważyć zmniejszenie dawki irynotekanu. Nie wiadomo, o ile dokładnie należy zmniejszyć dawkę początkową w tej grupie pacjentów, ale kolejne modyfikacje dawki należy ustalać na podstawie indywidualnej tolerancji leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dostępne obecnie dane są niewystarczające do ustalenia przydatności klinicznej genotypowania enzymu UGT1A1.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Średnie maksymalne stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu, uzyskane pod koniec infuzji zalecanej dawki 350 mg/m<sup>2</sup> pc, wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 µg/ml. Średnia wartość AUC (poła pod krzywą) wynosiła, odpowiednio, 34 µg x godz./ml i 451 µg x godz./ml. W przypadku SN-38 obserwowano zasadniczo dużą zmienność międzysobniczą parametrów farmakokinetycznych.

### Dystrybucja

W badaniu I fazy, w którym 60 pacjentów otrzymywało co trzy tygodnie od 100 do 750 mg/m<sup>2</sup> pc. irynotekanu w infuzji dożylniej trwającej 30 minut objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V<sub>ss</sub>) wynosiła 157 l/m<sup>2</sup>. *In vitro* irynotekan wiąże się z białkami osocza w 65%, a SN-38 w 95%.

### Metabolizm

Badania rozkładu masy i badania metabolizmu z użyciem irynotekanu znakowanego <sup>14</sup>C wykazały, że ponad 50% podanej dożylnie dawki wydalane jest w postaci niezmienionej, z czego 33% z kałem głównie przez żółć, a 22% w moczu.

Wykazano istnienie dwóch szlaków metabolicznych, z których każdy dotyczy co najmniej 12% dawki:

- hydroliza przez karboksyloesterazę do czynnego metabolitu SN-38. Związek ten jest wydalany głównie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany drogą żółciową i nerkową (mniej niż 0,5% dawki irynotekanu). Glukuronid SN-38 jest prawdopodobnie hydrolizowany następnie w jelitach.
- procesy utleniania przy udziale enzymów 3A cytochromu P450, prowadzące do otwarcia zewnętrznego pierścienia piperydyny i powstania pochodnej kwasu aminowalerianowego (ang. aminopentanoic acid derivative – APC) i pochodnej pierwszorzędowej aminy (NPC), patrz punkt 4.5.

W osoczu irynotekan występuje głównie w postaci niezmienionej, następnie w postaci pochodnej APC, glukuronidu SN-38 i SN-38. Jedynie metabolit SN-38 wykazuje znaczące działanie cytotoksyczne.

## Wydalenie

W badaniu I fazy, w którym 60 pacjentów otrzymywało co trzy tygodnie od 100 do 750 mg/m<sup>2</sup> pc. irynotekanu w infuzji dożylną trwającej 30 minut, wykazano dwu- lub trójfazową eliminację leku. Średni klirens osoczowy wynosił 15 l/godz./m<sup>2</sup> pc. Średni okres półtrwania w osoczu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w fazie drugiej 2,5 godziny, a w końcowej fazie eliminacji 14,2 godziny. Profil eliminacji SN-38 był dwufazowy, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 13,8 godziny.

Klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40% u pacjentów, u których stężenia bilirubiny są 1,5 do 3 razy większe niż GGN. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc. powoduje stężenia w osoczu porównywalne do stężeń obserwowanych po podaniu 350 mg/m<sup>2</sup> pc. pacjentom z nowotworem złośliwym i prawidłowymi parametrami czynności wątroby.

## Liniowość/nieliniowość

Analizę parametrów farmakokinetycznych irynotekanu przeprowadzono u 148 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, leczonych z zastosowaniem różnych schematów i różnych dawek w badaniach II fazy. Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu 3-kompartimentowego odpowiadały wartościom stwierdzonym w badaniach I fazy. Wszystkie badania wykazały, że ekspozycja na irynotekan (CPT-11) i SN-38 zwiększa się proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11, a ich parametry farmakokinetyczne są zależne od liczby wcześniejszych cykli i schematu podawania.

### ***Dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne***

Nasilenie najważniejszych działań toksycznych irynotekanu (np. neutropenii i biegunki) jest zależne od wielkości ekspozycji (AUC) zarówno na lek macierzysty, jak i na metabolit SN-38. Podczas leczenia w monoterapii stwierdzono istotne korelacje między działaniem toksycznym na układ krwiotwórczy (zmniejszenie do minimum liczby leukocytów i neutrofilów) lub biegunką a wartością AUC irynotekanu i metabolitu SN-38.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działanie mutagenne irynotekanu i SN-38 wykazano *in vitro* w teście aberracji chromosomów w komórkach jajnika chomika chińskiego oraz *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy. Nie wykazano działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano raz w tygodniu przez 13 tygodni lek w maksymalnej dawce 150 mg/m<sup>2</sup> pc. (co stanowi mniej niż połowę zalecanej dawki dla ludzi), w ciągu 91 tygodni od zakończenia podawania irynotekanu nie stwierdzono obecności guzów będących następstwem leczenia. Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki i podaniu wielokrotnym prowadzono na myszach, szczurach i psach. Najistotniejsze działania toksyczne obserwowano w układzie krwiotwórczym i limfatycznym. U psów odnotowano opóźnioną biegunkę z atrofią i ogniskową martwicą błon śluzowych jelit, a także wyłysienie. Nasilenie tych działań było zależne od podanej dawki i przemijające.

### ***Reprodukcja***

Irynotekan w dawkach mniejszych niż dawka lecznicza u ludzi miał działanie teratogenne u szczurów i królików. U potomstwa szczurów otrzymujących irynotekan, u których wystąpiły wady zewnętrzne, stwierdzono zmniejszoną płodność. Nie obserwowano tego u młodych bez zmian morfologicznych. U ciężarnych samic szczura odnotowano zmniejszenie masy łożyska, zmniejszoną żywotność płodów i zwiększenie liczby nieprawidłowości dotyczących zachowania u potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sorbitol  
Kwas mlekowy  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

*Fiolka przed otwarciem*  
3 lata

*Po otwarciu*  
Zawartość fiołki należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

*Po rozcieńczeniu*

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli nie, odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu przed zastosowaniem ponosi użytkownik (zwykle do 24 godzin w temperaturze 2-8°C, chyba że rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i walidowanych warunkach jałowości).

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 2-8°C oraz w temperaturze pokojowej (20-25°C) przy ochronie przed światłem i przez 48 godzin bez ochrony przed światłem.

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

Fiolki przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.  
Nie zamrażać.  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

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

Fiolka z oranżowego szkła (typu I) zamknięta szarym korkiem z gumy bromobutylowej pokrytej fluoropolimerem, z aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem typu flip-off. Fiolka pakowana lub niepakowana w zabezpieczającą plastikową folię Onko-Safe, w tekturowym pudełku.  
Opakowanie Onko-Safe nie styka się z produktem leczniczym, ale zapewnia dodatkową ochronę leku podczas transportu i zwiększa bezpieczeństwo personelu medycznego.

Wielkość opakowań:

40 mg/2 ml: 1, 5, 10 fiolek  
100 mg/5 ml: 1, 5, 10 fiolek  
150 mg/7,5 ml: 1, 5, 10 fiolek  
300 mg/15 ml: 1 fiołka  
500 mg/25 ml: 1 fiołka

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

*Postępowanie z irynotekaniem*

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność przygotowując produkt Irinotecan-Ebewe do podania. Rozcieńczenia powinny być wykonywane przez wyszkolony personel w warunkach jałowych i specjalnie wyznaczonym miejscu. Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi.

#### *Instrukcja rozcieńczania*

Produkt Irinotecan-Ebewe w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony do podawania wyłącznie w infuzji dożyłnej po uprzednim rozcieńczeniu zalecanymi rozcieńczalnikami: 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do infuzji. W sposób jałowy pobrać z fiolki wymaganą ilość koncentratu Irinotecan-Ebewe za pomocą skalibrowanej strzykawki i wstrzyknąć do worka lub butelki z płynem infuzyjnym o pojemności 250 ml. Uzyskany roztwór do infuzji należy dokładnie wymieszać przez ręczne obracanie.

Jeśli w fiolce lub przygotowanym roztworze pojawi się osad, produkt należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami usuwania odpadów po lekach cytotoksycznych.

#### *Zalecenia ochronne dotyczące przygotowania produktu Irinotecan-Ebewe w roztworze do infuzji*

1. Należy korzystać z specjalnego pomieszczenia wyposażonego w lożę z wyciągiem laminarnym oraz nakładać rękawiczki ochronne i fartuch. W przypadku braku specjalnego pomieszczenia należy założyć maseczkę na usta i okulary ochronne.
2. Otwarte pojemniki, takie jak fiolki i butelki do infuzji oraz zużyte kaniule, strzykawki, cewniki, rurki i resztki substancji cytotoksycznych należy traktować jako odpady niebezpieczne i usuwać zgodnie z lokalnymi wytycznymi postępowania z NIEBEZPIECZNYMI ODPADAMI.
3. W przypadku wylania płynu należy postępować według następujących zaleceń:
  - należy nosić odzież ochronną
  - rozbite szkło należy zebrać i wrzucić do pojemnika na NIEBEZPIECZNE ODPADY
  - zanieczyszczone powierzchnie należy spłukać dużą ilością zimnej wody
  - po opłukaniu powierzchnie te należy dokładnie wytrzeć, a materiały użyte do wycierania należy wyrzucić do pojemnika na NIEBEZPIECZNE ODPADY
4. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu Irinotecan-Ebewe ze skórą, miejsce to należy obficie przemyć pod bieżącą wodą, a następnie umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu leku z błonami śluzowymi, należy je natychmiast przemyć wodą. W razie uczucia dyskomfortu związanego z kontaktem leku ze skórą lub błonami śluzowymi, należy zgłosić się do lekarza.
5. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu Irinotecan-Ebewe z oczami, należy przemyć je dużą ilością wody. Należy natychmiast zgłosić się do okulisty.

#### *Usuwanie*

Wszystkie materiały stosowane do przygotowania i podawania leku lub mające jakikolwiek kontakt z produktem Irinotecan-Ebewe należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi postępowania z środkami cytotoksycznymi.

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

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG  
Mondseestrasse 11  
4866 Unterach, Austria

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

Pozwolenie nr 18249

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3.06.2011 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.11.2017 r.

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

29.04.2019 r.