

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irynotekan chlorowodoru QILU, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka o pojemności 2 ml zawiera 40 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego.

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 100 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml koncentratu zawiera 45,0 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Bładożółty, przejrzysty roztwór wodny o pH od 3,0 do 3,8.

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Irynotekan jest wskazany do stosowania u dorosłych.

Irynotekan jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy.

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (FA) u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii w leczeniu zaawansowanej choroby,
- w monoterapii u pacjentów, których leczenie ustalonym schematem zawierającym 5-fluorouracyl nie powiodło się.

Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor, EGFR), bez mutacji genu (typ dziki) u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia z powodu choroby przerzutowej i u chorych po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan (patrz punkt 5.1).

Irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z rakiem jelita grubego lub odbytnicy z przerzutami.

Irynotekan w skojarzeniu z kapecytabiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania wyłącznie u dorosłych.

Irynotekan w postaci roztworu do infuzji należy podawać w infuzji do żyły obwodowej lub głównej.

## **Zalecane dawkowanie**

### W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych)

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m<sup>2</sup> podawana w infuzji dożylniej trwającej 30 do 90 minut co trzy tygodnie (patrz punkt 4.4 i 6.6).

### W leczeniu skojarzonym (u pacjentów wcześniej nieleczonych)

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

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

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

Informacje na temat dawkowania i sposobu jednoczesnego podawania cetuksymabu zamieszczono w drukach informacyjnych dotyczących tego produktu leczniczego.

Zazwyczaj stosuje się taką samą dawkę irynotekanu jak w ostatnim cyklu wcześniejszego schematu zawierającego irynotekan. Irynotekanu nie wolno podawać wcześniej niż po upływie 1 godziny od zakończenia infuzji cetuksymabu.

Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego dotyczącej bewacyzumabu.

Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania kapecytabiny w leczeniu skojarzonym, patrz punkt 5.1 oraz odpowiednie punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej kapecytabiny.

## **Modyfikacje dawkowania**

Irynotekan należy podawać po odpowiednim wyleczeniu wszystkich działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 według klasyfikacji NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) oraz po całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z leczeniem.

Na początku kolejnej infuzji w ramach terapii dawka irynotekanu oraz 5FU (jeśli jest stosowany) powinna być zmniejszona odpowiednio do najcięższego stopnia nasilenia działań niepożądanych obserwowanych przy poprzedniej infuzji. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby umożliwić wyleczenie działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

W przypadku wystąpienia wymienionych niżej zdarzeń niepożądanych dawkę irynotekanu i/lub 5FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć o 15 do 20%:

- toksyczność hematologiczna (neutropenia stopnia 4, neutropenia z gorączką [(neutropenia stopnia 3-4 i gorączka stopnia 2-4), małopłytkowość i leukopenia (stopnia 4)],
- toksyczność niehematologiczna (stopień 3-4).

W przypadku skojarzonego stosowania cetuksymabu z irynotekaniem należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania cetuksymabu zawartych w drukach informacyjnych dotyczących cetuksymabu.

W przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z irynotekaniem/5FU/FA należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi modyfikacji dawkowania bewacyzumabu zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego kapecytabiny w przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę. Należy również zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawkowania w schemacie leczenia skojarzonego znajdującymi się

w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla kapecytabiny.

### **Czas trwania leczenia**

Leczenie irynotekaniem należy kontynuować do czasu stwierdzenia obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

##### W monoterapii:

U pacjentów o stanie sprawności  $\leq 2$  według klasyfikacji WHO dawkę początkową irynotekanu należy ustalić w zależności od stężenia bilirubiny we krwi (do 3-krotnej wartości górnej granicy normy – GGN). U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50% klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), w związku z czym zwiększone jest ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej. W tej populacji pacjentów należy w związku z tym co tydzień kontrolować morfologię krwi obwodowej.

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest do 1,5 razy większe niż górna granica normy (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>.
- Pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż 3-krotna wartość GGN, nie należy leczyć irynotekaniem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie zaleca się stosowania irynotekanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie prowadzono badań w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak w tej populacji dawkę należy dobierać ostrożnie ze względu na większą częstość zaburzeń funkcji biologicznych. Populacja ta wymaga intensywniejszego nadzoru (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Przewlekłe zapalenie jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości w wywiadzie na chlorowodorek irynotekanu trójwodny lub na inne substancje pomocnicze.
- Laktacja (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Stężenie bilirubiny ponad 3-krotnie większe niż górna granica normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan sprawności pacjenta  $>2$  według klasyfikacji WHO.
- Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca (patrz punkt 4.5).

Informacje na temat dodatkowych przeciwwskazań dotyczących cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny zamieszczono w drukach informacyjnych tych produktów leczniczych.

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

Irynotekan powinien być stosowany wyłącznie w placówkach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej i powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Ze względu na rodzaj i częstość występowania zdarzeń niepożądanych irynotekan należy przepisywać w przypadkach opisanych poniżej wyłącznie po rozważeniu spodziewanych korzyści w odniesieniu do możliwego ryzyka:

- u pacjentów z czynnikiem ryzyka, szczególnie u pacjentów ze stanem sprawności = 2 według klasyfikacji WHO.
- w nielicznych przypadkach, w których uznaje się za mało prawdopodobne, że pacjenci będą przestrzegać zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego i przedłużonego leczenia przeciwbiegunkowego połączonego z przyjmowaniem dużych ilości płynów w momencie wystąpienia biegunki opóźnionej). U tych pacjentów zaleca się ścisły nadzór szpitalny.

Gdy irynotekan jest stosowany w monoterapii, jest on zwykle przepisywany w schemacie leczenia co trzy tygodnie. Niemniej u pacjentów, którzy mogą wymagać ściślejszej obserwacji, lub u pacjentów szczególnie narażonych na ryzyko ciężkiej neutropenii można rozważyć zastosowanie schematu dawkowania co tydzień (patrz punkt 5).

#### Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki po upływie więcej niż 24 godzin od podania irynotekanu lub w dowolnym momencie przed kolejnym cyklem leczenia. W monoterapii mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca przypadała w 5. dniu po infuzji irynotekanu. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zwiększone ryzyko biegunki występuje u pacjentów, u których wcześniej przeprowadzano radioterapię jamy brzusznej/miednicy, u pacjentów z hiperleukocytozą w momencie rozpoczęcia leczenia, u pacjentów o stanie sprawności  $\geq 2$  oraz u kobiet. Niewłaściwie leczona biegunka może stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza, jeśli u pacjenta jednocześnie występuje neutropenia.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie dużych ilości napojów zawierających elektrolity i należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe. Leczenie przeciwbiegunkowe przepisuje oddział, na którym podano irynotekan. Po wypisaniu ze szpitala pacjenci powinni zaopatrzyć się w przepisane leki, tak aby mogli rozpocząć leczenie biegunki bezpośrednio po jej wystąpieniu. Ponadto muszą poinformować swojego lekarza lub oddział, na którym otrzymują irynotekan, o wystąpieniu biegunki.

Aktualnie zalecanym leczeniem przeciwbiegunkowym są duże dawki loperamidu (dawka początkowa 4 mg, a następnie 2 mg co 2 godziny). Terapię należy kontynuować przez 12 godzin od wystąpienia ostatniego płynnego stolca i nie należy jej modyfikować. W żadnym wypadku nie należy podawać loperamidu w tych dawkach dłużej niż przez 48 kolejnych godzin z uwagi na niebezpieczeństwo wystąpienia porażennej niedrożności jelit, ani przez okres krótszy niż 12 godzin.

Jeśli biegunce towarzyszy ciężka neutropenia (liczba neutrofilów  $< 500$  komórek/ $\text{mm}^3$ ), wówczas oprócz leczenia przeciwbiegunkowego należy podawać profilaktycznie antybiotyki o szerokim spektrum działania.

W wymienionych poniżej przypadkach, oprócz antybiotykoterapii, zaleca się w celu leczenia biegunki hospitalizowanie pacjenta:

- jeśli biegunce towarzyszy gorączka,
- w przypadku ciężkiej biegunki (wymagającej nawadniania dożylnego),
- w przypadku biegunki utrzymującej się ponad 48 godzin od rozpoczęcia leczenia dużymi dawkami loperamidu.

Loperamidu nie należy stosować profilaktycznie, nawet u pacjentów, u których opóźniona biegunka pojawiała się w poprzednich cyklach leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka, zaleca się w kolejnych cyklach zmniejszenie dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

#### Hematologia

W trakcie leczenia irynotekaniem zaleca się cotygodniowe kontrolowanie morfologii krwi obwodowej. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia neutropenii i o znaczeniu gorączki. Gorączka neutropeniczna (temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  oraz liczba neutrofilii  $\leq 1000$  komórek/ $\text{mm}^3$ ) powinna być leczona w trybie pilnym w szpitalu antybiotykami o szerokim spektrum działania, podawanymi dożylnie.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia hematologiczne, zaleca się zmniejszenie dawki podczas kolejnego podania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z ciężką biegunką narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej. U pacjentów z ciężką biegunką należy wykonać badanie morfologii krwi obwodowej.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem terapii należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy większym niż GGN należy co tydzień monitorować morfologię krwi obwodowej ze względu na zmniejszony klirens irynotekanu (patrz punkt 5.2) i zwiększone w związku z tym ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej w tej populacji pacjentów. Irynotekanu nie należy podawać pacjentom ze stężeniem bilirubiny  $>3$  razy większym niż GGN (patrz punkt 4.3).

#### Nudności i wymioty

Przed każdorazowym podaniem irynotekanu zaleca się profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych. Nudności i wymioty zgłaszane są często. Pacjenci, u których wystąpią wymioty, którym towarzyszy opóźniona biegunka, powinni być jak najszybciej hospitalizowani w celu leczenia.

#### Ostry zespół cholinergiczny

Jeśli wystąpi ostry zespół cholinergiczny (definiowany jako wczesna biegunka i różne inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak: pocenie się, skurcze brzucha, zwężenie źrenic i nadmierne wydzielanie śliny), należy podać siarczan atropiny (w dawce 0,25 mg podskórnym), o ile nie ma ku temu przeciwwskazań klinicznych (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z astmą. U pacjentów, u których wystąpił ostry i ciężki zespół cholinergiczny, przy podawaniu kolejnych dawek irynotekanu zaleca się profilaktyczne podawanie siarczanu atropiny.

#### Zaburzenia układu oddechowego

Śródmiąższowa choroba płuc, której objawami są nacieki tkanki płucnej, występuje niezbyt często podczas leczenia irynotekaniem. Śródmiąższowa choroba płuc może prowadzić do zgonu. Do czynników ryzyka prawdopodobnie związanych z rozwojem śródmiąższowej choroby płuc należy stosowanie leków działających toksycznie na płuca, radioterapia oraz stosowanie czynników stymulujących powstawanie kolonii. Pacjentów, u których występują czynniki ryzyka, należy uważnie obserwować przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia irynotekaniem w kierunku objawów ze strony układu oddechowego.

#### Wynaczynienie

Choć irynotekan nie jest uważany za lek o działaniu drażniącym, należy zachować ostrożność, by nie dopuścić do wynaczynienia leku, oraz kontrolować miejsce wlewu w kierunku występowania objawów zapalenia. W przypadku wynaczynienia leku zaleca się przepłukanie miejsca podania i przyłożenie kompresu lodowego.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na częstsze występowanie zaburzeń funkcji biologicznych, w szczególności czynności wątroby, u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność przy doborze dawki irynotekanu (patrz punkt 4.2).

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

Pacjentów nie wolno leczyć irynotekanem, dopóki nie ustąpi niedrożność jelit (patrz punkt 4.3).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie prowadzono badań w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności serca

Po zastosowaniu leczenia irynotekanem obserwowano incydenty niedokrwienia mięśnia sercowego, głównie u pacjentów z chorobami serca, z obecnością innych znanych czynników ryzyka chorób serca lub uprzednio poddawanych chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.8).

Pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka należy zatem dokładnie kontrolować oraz podjąć działania mające na celu zminimalizowanie wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia).

#### Działanie immunosupresyjne / zwiększona podatność na zakażenia

Podanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z zaburzoną odpornością w wyniku stosowania chemioterapeutyków, w tym irynotekanu, może prowadzić do rozwoju ciężkich lub prowadzących do zgonu zakażeń. U pacjentów otrzymujących irynotekan należy unikać podawania żywych szczepionek. Można podawać zabite lub inaktywowane szczepionki, jednak odpowiedź organizmu na takie szczepionki może być osłabiona.

#### Inne

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol, z tego względu nie jest odpowiedni do stosowania u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy. Niezbyt często obserwowano niewydolność nerek, niedociśnienie lub niewydolność krążeniową u pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami bądź z posocznicą.

Podczas leczenia i przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podawanie irynotekanu z silnym inhibitorem (np. ketokonazol) lub induktorem (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ziele dziurawca) cytochromu P-450 3A4 (CYP3A4) może zmieniać metabolizm irynotekanu, w związku z czym należy unikać takich połączeń (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. Ponieważ irynotekan wykazuje działanie hamujące aktywność cholinesterazy, może on wydłużać czas trwania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez suksametonium i antagonizować działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne podawanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 i osłabienia działania farmakodynamicznego. Wpływ tego rodzaju leków przeciwdrgawkowych odzwierciedlał spadek wartości AUC dla SN-38 i SN-38G o 50% lub więcej. Oprócz indukcji enzymów cytochromu P450 3A, pewną rolę w zmniejszaniu ekspozycji na irynotekan i jego metabolity może odgrywać wzmożona glukuronidacja i wzmożone wydalanie z żółcią.

W jednym z badań wykazano, że jednoczesne podawanie ketokonazolu prowadzi do zmniejszenia wartości AUC dla głównego metabolitu powstającego w procesach oksydacyjnych APC o 87% i zwiększenia wartości AUC dla SN-38 o 109% w porównaniu do stosowania irynotekanu w monoterapii.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wykazujące działanie hamujące (np. ketokonazol) lub indukujące (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna) metabolizm leku przez cytochrom P450 3A4. Jednoczesne stosowanie irynotekanu z inhibitorem lub induktorem tego szlaku metabolicznego może zmieniać metabolizm irynotekanu, w związku z czym należy unikać takich połączeń (patrz punkt 4.4).

W małym badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym stosowano jednocześnie irynotekanu w dawce 350 mg/m<sup>2</sup> oraz dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg obserwowano zmniejszenie o 42% stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu, SN-38, w osoczu. Ziele dziurawca zmniejsza stężenie SN-38 w osoczu. W związku z powyższym nie należy podawać ziela dziurawca jednocześnie z irynotekaniem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu/kwasu folinowego w schemacie leczenia skojarzonego nie wpływa na farmakokinetykę irynotekanu.

Jednoczesne podawanie siarczanu atazanawiru, który jest inhibitorem CYP3A4 i UGT1A1, może zwiększać ekspozycję układową na czynny metabolit irynotekanu — SN-38. Fakt ten lekarz powinien brać pod uwagę przy jednoczesnym podawaniu tych leków.

#### *Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych:*

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych w przebiegu chorób nowotworowych jest powszechne ze względu na zwiększone ryzyko epizodów zakrzepowych. Jeśli wskazane jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K, konieczne jest częstsze oznaczanie INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) ze względu na wąski indeks terapeutyczny tych leków, dużą zmienność wewnątrzosobniczą trombogenności krwi i możliwości wystąpienia interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi a chemioterapią przeciwnowotworową.

#### *Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane*

Szczepionka przeciwko żółtej febrze: ryzyko wystąpienia uogólnionej reakcji na tę szczepionkę prowadzącej do zgonu

#### *Jednoczesne stosowanie niezalecane*

- Żywe szczepionki atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze): ryzyko rozwoju układowych, potencjalnie prowadzących do zgonu chorób (np. zakażeń). Ryzyko to jest zwiększone u osób, u których z powodu choroby podstawowej doszło już do immunosupresji. Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeśli istnieją (*poliomyelitis*).

- Fenytoina: ryzyko zaostrzenia drgawek wynikających ze zmniejszonego wchłaniania fenytoiny w przewodzie pokarmowym na skutek podawania leków cytotoksycznych bądź ze względu na ryzyko nasilenia działań toksycznych z powodu zwiększonego przez fenytoinę metabolizmu wątrobowego.

#### *Jednoczesne stosowanie do rozważenia*

- Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem wystąpienia limfoproliferacji.

Nie ma dowodów na wpływ cetuksymabu na profil bezpieczeństwa irynotekanu i *vice versa*.

Wyniki uzyskane w dedykowanym badaniu interakcji lek-lek nie wykazały żadnego istotnego wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę irynotekanu i jego aktywnego metabolitu SN-38. Jednak nie wyklucza to zwiększenia toksyczności ze względu na ich właściwości farmakologiczne.

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia przy skojarzonym stosowaniu bewacyzumabu i irynotekanu, dawkę irynotekanu należy modyfikować w sposób opisany w punkcie 4.2.

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

##### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja:

Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie leczenia i przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania irynotekanu u kobiet w ciąży. Wykazano, że irynotekan ma działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania irynotekanu stwierdza się, że substancji tej nie należy stosować w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy irynotekan przenika do mleka kobiecego. U karmiących samic szczurów irynotekan znakowany <sup>14</sup>C przenikał do mleka. Dlatego ze względu na możliwość wystąpienia reakcji niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia irynotekaniem (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano niekorzystne działanie irynotekanu na płodność potomstwa (patrz punkt 5.3).

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

Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania irynotekamu, oraz poradzić im, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku wystąpienia tych objawów.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w tym punkcie dotyczą irynotekanu. Nie ma dowodów na wpływ cetuksymabu na profil bezpieczeństwa irynotekanu i *vice versa*. W skojarzeniu z cetuksymabem dodatkowo zgłaszane były działania niepożądane, spodziewane w przypadku stosowaniu cetuksymabu (takie jak wysypka trądzikowata w 88%). Informacje na temat działań niepożądanych irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dotyczącej cetuksymabu.

Informacje na temat działań niepożądanych irynotekanu w skojarzeniu z bewacyzumabem znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dotyczącej bewacyzumabu.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem dodatkowo w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do wyższej grupy pod względem częstości występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną obejmują:

*Bardzo często, działania niepożądane wszystkich stopni ciężkości:* zakrzepica/zatorowość;

*Często, działania niepożądane wszystkich stopni ciężkości:* reakcja nadwrażliwości, niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego;

*Często, działania niepożądane 3. i 4. stopnia:* gorączka neutropeniczna.

W celu uzyskania pełnych informacji na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kapecytabiny należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dotyczącą kapecytabiny.



Działania niepożądane 3. i 4. stopnia zgłaszane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem dodatkowo w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do wyższej grupy pod względem częstości występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną obejmują:

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

W celu uzyskania pełnych informacji na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kapecytabiny i bewacyzumabu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dotyczącą kapecytabiny oraz bewacyzumabu.

Lista działań niepożądanych przedstawiona w postaci tabelarycznej

Wymienione poniżej działania niepożądane uznane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podaniem irynotekanu stwierdzono u 765 pacjentów otrzymujących irynotekanu w zalecanej dawce 350 mg/m<sup>2</sup> w monoterapii oraz u 145 pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5-FU/FA w schemacie co dwa tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m<sup>2</sup>.

Najczęściej występujące działania niepożądane ( $\geq 1/10$ ) ograniczające dawkę irynotekanu to opóźniona biegunka (występująca po ponad 24 godzinach od podania) oraz zaburzenia krwi, w tym neutropenia.

Często obserwowano ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny.

W tabeli poniżej działania niepożądane podsumowano zgodnie z częstością występowania według klasyfikacji MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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:  $< 1/10\ 000$ ;

Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Często	Zakażenie
	Niezbyt często	Posocznica Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo często	Neutropenia, niedokrwistość Małopłytkowość <sup>b</sup> Zakażenie z neutropenią <sup>a</sup>
	Często	Gorączka neutropeniczna Zakażenie z neutropenią <sup>b</sup> Neutropenia z posocznica, w niektórych przypadkach prowadząca do zgonu Małopłytkowość <sup>a</sup>
	Bardzo rzadko	Małopłytkowość immunologiczna
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Niezbyt często	Łagodne reakcje alergiczne

	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne / anafilaktoidalne
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
	Rzadko	Parestezje
	Bardzo rzadko	Przemijające zaburzenia mowy
<b>Zaburzenia serca</b>	Rzadko	Nadciśnienie tętnicze podczas infuzji lub po jej zakończeniu
	Częstość nieznana	Niewydolność sercowo-kръżeniowa (u pacjentów z odwodnieniem lub posocznicą), zaburzenia sercowo-naczyniowe (dławica piersiowa, zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Częstość nieznana	Niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc (nacieki tkanki płucnej) Duszność
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Bardzo często	Ciężka opóźniona biegunka Silne nudności i wymioty, ból brzucha <sup>a</sup> Jadłowstręt Zapalenie błon śluzowych
	Często	Silne nudności i wymioty, ból brzucha <sup>b</sup> Odwodnienie (spowodowane biegunką i (lub) wymiotami) Zaparcie związane z przyjmowaniem iryrotekanu i (lub) loperamidu
	Niezbyt często	Odwodnienie prowadzące do niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego lub niewydolności sercowo-kръżeniowej Blokada jelita Niedrożność jelit Krwotok z przewodu pokarmowego
	Rzadko	Zapalenie okrężnicy, w tym zapalenie jelita ślepego, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy Perforacja jelita  Zapalenie trzustki (objawowe lub bezobjawowe)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
	Niezbyt często	Łagodne reakcje skórne
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Rzadko	Kurcze

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Bardzo często	Gorączka <sup>a</sup>
	Często	Ciężka astenia Gorączka <sup>b</sup>
	Niezbyt często	Łagodne reakcje w miejscu infuzji
<b>Badania diagnostyczne</b>	Bardzo często	Zwiększona (stopnia 1 i 2) aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej lub zwiększone stężenie bilirubiny <sup>b</sup>
	Często	Zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej lub zwiększone stężenie bilirubiny <sup>a</sup> Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy Zwiększone stężenie bilirubiny (stopień 3) <sup>b</sup>
	Rzadko	Hipokaliemia Hiponatremia
	Bardzo rzadko	Zwiększona aktywność amylazy i (lub) lipazy

<sup>a</sup> monoterapia

<sup>b</sup> leczenie skojarzone

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

#### **Opóźniona biegunka**

Biegunka (występująca po ponad 24 godzinach od podania) jest objawem toksyczności irynotekanu ograniczającym jego dawkę.

W monoterapii: Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania podczas biegunki. Ciężka biegunka wystąpiła w 14% kwalifikujących się do oceny cykli leczenia. Mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca przypadała w 5. dniu po infuzji irynotekanu.

W leczeniu skojarzonym: Ciężką biegunkę obserwowano u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania podczas biegunki. Ciężka biegunka wystąpiła w 3,9% kwalifikujących się do oceny cykli leczenia.

#### **Zaburzenia krwi**

##### *Neutropenia*

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę. Neutropenia była odwracalna i nie nasilała się przy kolejnych dawkach. Mediana czasu do osiągnięcia nadiru wynosiła 8 dni, bez względu na to, czy produkt leczniczy podawano w monoterapii czy w terapii skojarzonej.

W monoterapii: Neutropenię stwierdzono u 78,7% pacjentów, przy czym u 22,6% pacjentów była ona ciężka (liczba neutrofilów <500 komórek/mm<sup>3</sup>). W 18% kwalifikujących się do oceny cykli stwierdzono liczbę neutrofilów <1000 komórek/mm<sup>3</sup>, w tym w 7,6% cykli liczba neutrofilów wynosiła <500 komórek/mm<sup>3</sup>. Całkowite wyleczenie uzyskiwano zwykle do dnia 22. Gorączkę z ciężką neutropenią zgłaszano u 6,2% pacjentów oraz w 1,7% cykli. Epizody zakażenia wystąpiły 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 doprowadziły do zgonu.

W leczeniu skojarzonym: Neutropenię stwierdzono u 82,5% pacjentów, przy czym u 9,8% pacjentów była ona ciężka (liczba neutrofilów <500 komórek/mm<sup>3</sup>). W 67,3% kwalifikujących się do oceny

cyklach liczba neutrofilii osiągała wartości  $<1000$  komórek/ $\text{mm}^3$ , z czego w 2,7% liczba neutrofilii wynosiła  $<500$  komórek/ $\text{mm}^3$ . Całkowite wyleczenie uzyskiwano zazwyczaj w ciągu 7 do 8 dni. Gorączkę z ciężką neutropenią zgłaszano u 3,4% pacjentów oraz w 0,9% cykli. Epizody zakażenia wystąpiły 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 doprowadziły do zgonu.

#### *Niedokrwistość*

W monoterapii: Niedokrwistość zgłaszano u około 58,7% pacjentów (8% z hemoglobina  $<8$  g/dl i 0,9% z hemoglobina  $<6,5$  g/dl).

W leczeniu skojarzonym: Niedokrwistość zgłaszano u 97,2% pacjentów (2,1% z hemoglobina  $<8$  g/dl).

#### *Małopłytkowość*

W monoterapii: Małopłytkowość ( $<100\ 000$  komórek/ $\text{mm}^3$ ) obserwowano u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli, przy czym u 0,9% pacjentów liczba płytek krwi wynosiła  $\leq 50\ 000$  komórek/ $\text{mm}^3$  w 0,2% cykli. Niemal u wszystkich pacjentów wyleczenie uzyskiwano do dnia 22.

W leczeniu skojarzonym: Małopłytkowość ( $<100\ 000$  komórek/ $\text{mm}^3$ ) obserwowano u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli. Nie obserwowano ciężkiej małopłytkowości ( $<50\ 000$  komórek/ $\text{mm}^3$ ).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono jeden przypadek małopłytkowości obwodowej z obecnością przeciwciał przeciw płytkowych.

#### **Ostry zespół cholinergiczny**

Ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów leczonych monoterapią oraz u 1,4% pacjentów leczonych terapią skojarzoną. Główne objawy zdefiniowano jako wczesną biegunkę i różne inne objawy, takie jak: ból brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i zwiększone wydzielanie śliny, występujące podczas infuzji irynotekanu lub w ciągu 24 godzin od jej zakończenia. Objawy te ustępują po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

#### **Badania laboratoryjne**

W monoterapii: Przemijające łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej lub zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy obserwowano odpowiednio u 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów, przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby.

W leczeniu skojarzonym: W surowicy stwierdzano przemijające zwiększenie (stopnia 1 i 2) aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej lub zwiększenie stężenia bilirubiny odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów, przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby. Zwiększenie 3. stopnia obserwowano u odpowiednio 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów. Nie stwierdzono zwiększenia 4. stopnia.

### 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

Departament 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 w dawkach stanowiących maksymalnie dwukrotność zalecanej dawki terapeutycznej. Przedawkowania takie mogą być zakończyć się zgonem. Najbardziej istotnymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znane antidotum dla irynotekanu. Należy wprowadzić jak najszerszy zakres leczenia podtrzymującego, aby zapobiec odwodnieniu wskutek biegunki oraz leczyć wszelkie powikłania związane z zakażeniami.

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe  
Kod ATC: L01XX19

#### **Dane doświadczalne**

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Jest metabolizowany przez karboksyesterazę w większości tkanek do SN-38. Stwierdzono, że SN-38 jest bardziej aktywny niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I oraz że jest bardziej cytotoksyczny niż irynotekan w stosunku do kilku linii komórkowych guzów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 indukuje zmiany w pojedynczej nici DNA, które blokują widełki replikacyjne DNA i odpowiadają za cytotoksyczność. Stwierdzono, że takie działanie cytotoksyczne zależy od czasu i jest specyficzne dla fazy S.

W warunkach *in vitro* nie stwierdzono, by irynotekan oraz SN-38 były w znaczącym stopniu rozpoznawane przez glikoproteinę P (MDR) oraz by wykazywały działanie cytotoksyczne w stosunku do linii komórkowych opornych na doksorubicynę i winblastynę.

Ponadto irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe w warunkach *in vivo* na modelach guza mysiego (gruczolak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki okrężnicy C38 i C51) oraz w stosunku do heteroprzeszczepów ludzkich (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka MX-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan działa także na guzy wykazujące ekspresję glikoproteiny-P (MDR) (białaczki P388 oporne na winkrystynę i doksorubicynę).

Poza działaniem przeciwnowotworowym najbardziej istotnym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie aktywności acetylocholinesterazy.

## Dane kliniczne

### W leczeniu skojarzonym w ramach terapii pierwszego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

#### *W leczeniu skojarzonym z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem*

U 385 wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami przeprowadzono badanie III fazy. Pacjenci leczeni byli w schemacie z podawaniem produktu leczniczego co 2 tygodnie (patrz punkt 4.2) lub co tydzień. W przypadku schematu podawania co 2 tygodnie w dniu 1. podawano irynotekan w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> raz na 2 tygodnie, a następnie podawano kwas folinowy w infuzji (w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> podczas trwającej 2 godziny infuzji dożylniej) oraz 5-fluorouracyl (w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), a następnie w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> w infuzji dożylniej trwającej 22 godziny). W dniu 2. kwas folinowy i 5-fluorouracyl podawano w takich samych dawkach i według tego samego schematu dawkowania. W przypadku schematu podawania co tydzień po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> wykonywano infuzję kwasu folinowego (w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w ciągu trwającej 2 godziny infuzji dożylniej), a następnie 5-fluorouracylu (w dawce 2300 mg/m<sup>2</sup> w infuzji dożylniej trwającej 24 godziny) przez okres 6 tygodni.

W badaniu leczenia skojarzonego z zastosowaniem opisanych powyżej 2 schematów dawkowania skuteczność irynotekanu oceniano u 198 leczonych pacjentów:

	Schematy leczenia skojarzonego (n=198)		Schemat z podawaniem co tydzień (n=50)		Schemat z podawaniem co 2 tygodnie (n=148)	
	Irynotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irynotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irynotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA
Odsetek odpowiedzi (%)	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	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0

(miesiące)	p=0,0014		NZ		p<0,001	
Wartość p						
Mediana przeżycia (miesiące)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Wartość p	p=0,028		NZ		p=0,041	

5-FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy,

NZ: nieznamienne,

\*: według analizy populacji zgodnej z protokołem badań

W schemacie z podawaniem cotygodniowym ciężka biegunka wystąpiła u 44,4% pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5-FU/FA oraz u 25,6% pacjentów leczonych tylko 5-FU/FA. Ciężka neutropenia (liczba neutrofili  $<500$  komórek/mm<sup>3</sup>) wystąpiła u 5,8% pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5-FU/FA oraz u 2,4% pacjentów leczonych jedynie 5-FU/FA.

Ponadto mediana czasu do trwałego pogorszenia stanu sprawności pacjenta była znacząco wyższa w grupie otrzymującej irynotekan w leczeniu skojarzonym niż w grupie pacjentów otrzymujących tylko 5-FU/FA (p=0,046).

Jakość życia w tym badaniu klinicznym III fazy oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Czas do ostatecznego pogorszenia występował konsekwentnie później w grupach otrzymujących irynotekan. Ewolucja ogólnego stanu zdrowia/jakości życia była nieznacznie korzystniejsza w grupie leczenia skojarzonego z irynotekaniem, chociaż wynik nie był istotnie statystyczny. Oznacza to, że skuteczność irynotekanu w leczeniu skojarzonym można osiągnąć bez pogorszenia jakości życia.

W monoterapii w ramach terapii drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami:

Badania kliniczne II/III fazy przeprowadzono u ponad 980 pacjentów chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, leczonych w schemacie dawkowania co 3 tygodnie, u których wcześniejsze leczenie 5-FU zakończyło się niepowodzeniem. Skuteczność irynotekanu oceniono u 765 pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia badania udokumentowano postęp choroby przy stosowaniu 5-FU.

	Faza III					
	Irynotekan vs. najlepsze leczenie podtrzymujące (best supportive care – BSC)			Irynotekan vs. 5-FU		
	Irynotekan	Leczenie wspomagające	Wartość p	Irynotekan	5-FU	Wartość p
	n=183	n=90		n=127	n=129	
	Przeżycie wolne od progresji choroby (%) po 6 miesiącach	ND	ND		33,5*	26,7
Przeżycie po 12 miesiącach	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351

(%)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351
Mediana przeżycia (miesiące)						

ND: nie dotyczy

\*: różnica statystycznie znamienne

W badaniu II fazy z udziałem 455 pacjentów poddawanych leczeniu w schemacie co 3 tygodnie przeżycie wolne od progresji choroby w 6. miesiącu wynosiło 30%, a mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 18 tygodni.

Ponadto przeprowadzono badanie nieporównawcze II fazy u 304 pacjentów leczonych w schemacie raz w tygodniu dawką 125 mg/m<sup>2</sup> podawaną w infuzji dożylniej w ciągu 90 minut przez 4 kolejne tygodnie, po czym następował okres 2 tygodni przerwy. W badaniach tych mediana czasu do progresji choroby wyniosła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia wyniosła 10 miesięcy. Podobny profil bezpieczeństwa stwierdzono w badaniu porównującym u 193 pacjentów schemat z dawkowaniem raz w tygodniu przy dawce początkowej 125 mg/m<sup>2</sup> ze schematem dawkowania co 3 tygodnie. Mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca wyniosła 11 dni.

*W leczeniu skojarzonym z cetuksymabem*

EMR 62 202-013: Było to badanie randomizowane z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu z powodu choroby przerzutowej, w którym porównywano połączenie cetuksymabu, irynotekanu i podawanego w infuzji 5-fluorouracylu/kwasu folinowego (5-FU/FA) (599 pacjentów) z taką samą chemioterapią bez cetuksymabu (599 pacjentów). Odsetek pacjentów z nowotworem z obecnością genu KRAS typu dzikiego w całej populacji pacjentów ocenianych w kierunku występowania tej mutacji wynosił 64%.

Uzyskane w tym badaniu dane dotyczące skuteczności zestawiono w poniższej tabeli:

	Populacja ogólna		Populacja z obecnością genu KRAS typu dzikiego	
Zmienna/statystyka	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: przedział ufności,

FOLFIRI: irynotekan plus podawany w infuzji 5-FU/FA,

ORR: odsetek odpowiedzi obiektywnych (pacjenci z całkowitą odpowiedzią lub częściową odpowiedzią),

PFS: przeżycie wolne od progresji choroby

*W leczeniu skojarzonym z cetuksymabem po niepowodzeniu terapią cytotoksyczną irynotekaniem*  
Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabem i irynotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Leczeniu skojarzonemu poddano łącznie 356 pacjentów z rakiem jelita grubego



i odbytnicy z przerzutami wykazującym ekspresję EGFR, u których niedawno stwierdzono niepowodzenie terapii cytotoksycznej irynotekaniem i u których stan sprawności oceniono na co najmniej 60 w skali Karnofsky'ego, przy czym stan sprawności większości pacjentów oceniono na co najmniej 80 w skali Karnofsky'ego.

EMR 62 202-007: W tym randomizowanym badaniu porównywano połączenie cetuksymabu i irynotekanu (218 pacjentów) z cetuksymabem stosowanym w monoterapii (111 pacjentów).

IMCL CP02-9923: W tym jednoramiennym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby oceniano leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Uzyskane w tych badaniach dane dotyczące skuteczności zestawiono w poniższej tabeli.

Badanie	n	ORR		DCR		PFS (miesiące)		OS (miesiące)	
		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 odpowiedzią, częściową odpowiedzią 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 wolne od progresji choroby

Skuteczność skojarzenia cetuksymabu z irynotekaniem była większa niż skuteczność cetuksymabu w monoterapii pod względem odsetka odpowiedzi obiektywnych (ORR), odsetka kontroli choroby (DCR) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). W badaniu randomizowanym nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite (współczynnik ryzyka 0,91; p=0,48).

#### *W leczeniu skojarzonym z bewacyzumabem*

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu oceniano bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekaniem/5-FU/FA w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego lub odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do połączenia irynotekanu/5-FU/FA prowadziło do znamiennej statystycznie poprawy w zakresie całkowitego czasu przeżycia. Korzyść kliniczną, której miarą był całkowity czas przeżycia, stwierdzono we wszystkich określonych wcześniej podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację guza pierwotnego, liczbę narządów objętych procesem chorobowym oraz czas trwania choroby przerzutowej. Należy zapoznać się także z Charakterystyką Produktu Leczniczego dotyczącą

bewacyzumabu. Uzyskane w badaniu AVF2107g wyniki dotyczące skuteczności zestawiono w poniższej tabeli.

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

<sup>a</sup>5 mg/kg co dwa tygodnie;

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

#### *W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną*

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekanem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 820 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej leczenie sekwencyjne (n=410) lub grupy otrzymującej leczenie skojarzone (n=410). Leczenie sekwencyjne składało się z leczenia pierwszej linii kapecytabiną (1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni),

leczenia drugiej linii irynotekaniem (350 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.) oraz leczenia trzeciej linii kapecytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.). Leczenie skojarzone składało się z leczenia pierwszej linii kapecytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.) (schemat XELIRI) oraz leczenia drugiej linii kapecytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> dnia 1.). Wszystkie cykle leczenia podawano w odstępach co 3 tygodnie. W leczeniu pierwszej linii mediana czasu przeżycia wolnego progresji choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat) wynosiła 5,8 miesiący (95% CI; 5,1-6,2 miesiąca) w przypadku monoterapii kapecytabiną i 7,8 miesiąca (95% CI; 7,0-8,3 miesiąca) w przypadku schematu XELIRI (p=0,0002).

Dane z analizy okresowej wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego II fazy (AIO KRK 0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m<sup>2</sup> przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 115 pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem (schemat XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowy okres przerwy), irynotekan (200 mg/m<sup>2</sup> w 30-minutowej infuzji dnia 1. co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg w trwającej od 30 do 90 minut infuzji dnia 1. co 3 tygodnie); łącznie 118 pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowy okres przerwy), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> w 2-godzinnej infuzji dnia 1. co 3 tygodnie) i bewacyzumab (7,5 mg/kg w trwającej od 30 do 90 minut infuzji dnia 1. co 3 tygodnie). Odsetek przeżyć wolnych od 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).

### **Dane farmakokinetyczne/farmakodynamiczne**

Nasilenie głównych działań toksycznych stwierdzanych przy podawaniu irynotekanu (np. leukoneutropenii i biegunki) jest związane z ekspozycją (AUC) na lek macierzysty i metabolit SN-38. Stwierdzono znaczącą korelację między nasileniem toksyczności hematologicznej (zmniejszenie liczby białych krwinek i neutrofilii w nadirze) lub nasileniem biegunki a wartościami AUC zarówno dla irynotekanu, jak i dla metabolitu SN-38 w monoterapii.

#### Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1:

Metaboliczne przekształcenie aktywnego metabolitu irynotekanu SN-38 do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G) odbywa się przy udziale transferazy urydino-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1). Gen UGT1A1 wykazuje duży polimorfizm, prowadząc do dużej zmienności międzypersonicznej w zakresie zdolności metabolicznych. Jedną swoistą odmianą genu UGT1A1 obejmuje polimorfizm w regionie promotora określanym mianem wariantu allelu UGT1A1\*28. Wariant ten oraz inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 (takie jak zespół Criglera-Najjara i zespół Gilberta) wiążą się ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu. Dane z przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że osoby z zespołem Criglera-Najjara (typu 1. i 2.) i osoby będące homozygotami pod względem allelu UGT1A1\*28 (zespół Gilberta) narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej (stopnia 3. i 4.) wskutek podawania irynotekanu w umiarkowanych lub dużych dawkach (>150 mg/m<sup>2</sup>). Nie ustalono, czy istnieje związek między genotypem UGT1A1 a występowaniem biegunki wywołanej przez irynotekan.

U pacjentów będących homozygotami pod względem allelu UGT1A1\*28 należy stosować zwykle zalecaną dawkę początkową irynotekanu. Jednak pacjentów tych należy uważnie obserwować w kierunku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej. Zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu należy rozważyć u pacjentów, u których podczas poprzedniego leczenia wystąpiła toksyczność hematologiczna. Nie ustalono, jak bardzo należy zmniejszyć dawkę początkową w tej

populacji pacjentów, w związku z czym wszelkie kolejne modyfikacje dawkowania powinny opierać się na tolerancji leczenia przez pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Obecnie brak jest wystarczających danych do określenia przydatności klinicznej genotypowania UGT1A1.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu I fazy z udziałem 60 pacjentów, w którym stosowano schemat dawkowania polegający na podawaniu dawek od 100 do 750 mg/m<sup>2</sup> w infuzji dożylniej trwającej 30 minut powtarzanej co trzy tygodnie, irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji. Średnia wartość klirensu osocznego wynosiła 15 L/h/m<sup>2</sup>, a objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej (V<sub>ss</sub>) wynosiła 157 l/m<sup>2</sup>. Średni okres półtrwania produktu leczniczego w osoczu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie - 2,5 godziny, a w fazie końcowej okres półtrwania wyniósł 14,2 godziny. SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej trwającym 13,8 godzin. Na koniec infuzji przy zalecanej dawce 350 mg/m<sup>2</sup> średnie maksymalne stężenie irynotekanu w osoczu wyniosło 7,7 µg/ml, a dla SN-38 wyniosło 56 ng/ml, a średnie pole pod krzywą (AUC) dla irynotekanu wyniosło 34 µg.h/ml, natomiast dla SN-38 wartość ta wyniosła 451 ng.h/ml. Dla SN-38 na ogół obserwuje się większe międzyosobnicze zróżnicowanie parametrów farmakokinetycznych.

U 148 pacjentów chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, leczonych różnymi schematami i w różnych dawkach przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyki irynotekanu w ramach badań II fazy. Parametry farmakokinetyczne oszacowane dla modelu trójkompartimentowego były podobne do parametrów stwierdzanych w badaniach I fazy. We wszystkich badaniach wykazano, że ekspozycja na irynotekan (CPT-11) oraz SN-38 wzrasta proporcjonalnie do podawanej dawki CPT-11, ich farmakokinetyka nie zależy od liczby wcześniejszych cykli ani od schematu podawania produktu leczniczego.

W warunkach *in vitro*, wiązanie irynotekanu z białkami osocza wyniosło około 65%, a wiązanie SN-38 95%.

Na podstawie bilansu masy oraz badań metabolizmu z wykorzystaniem produktu leczniczego znakowanego 14-C wykazano, że ponad 50% dożylnie podanej dawki irynotekanu jest wydalane w postaci niezmienionego produktu leczniczego, z czego 33% wydalane jest z kałem (głównie poprzez żółć), a 22% w moczu.

Każdy z następujących dwóch szlaków metabolicznych odpowiada za co najmniej 12% dawki:

- Hydroliza za pomocą karboksyloesterazy do metabolitu czynnego SN-38; SN-38 jest głównie eliminowany przez glukuronidację, a następnie wydalany z żółcią i przez nerki (mniej niż 0,5% dawki irynotekanu). Następnie glukuronid SN-38 jest prawdopodobnie hydrolizowany w jelitach.
- Utlenianie zależne od enzymów cytochromu CYP3A powodujące otwarcie zewnętrznego pierścienia piperidyny z utworzeniem pochodnej kwasu aminopentanowego (APC) oraz pochodnej aminy pierwszorzędowej (NPC) (patrz punkt 4.5).

W osoczu występuje głównie niezmieniona postać irynotekanu, a następnie APC, glukuronid SN-38 oraz SN-38. Jedynie SN-38 wykazuje znaczące działanie cytotoksyczne.

Klirens irynotekanu jest obniżony o około 40% u pacjentów ze stężeniem bilirubiny we krwi od 1,5 do 3 razy większym niż górna granica normy. U tych pacjentów dawka 200 mg/m<sup>2</sup> irynotekanu pozwala na uzyskanie ekspozycji osocza na produkt leczniczy porównywalnej do ekspozycji stwierdzanej po dawce 350 mg/m<sup>2</sup> u pacjentów chorych na raka o prawidłowych parametrach wątrobowych.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W warunkach *in vitro* w badaniu aberracji chromosomalnych na komórkach CHO oraz w warunkach

*in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy wykazano mutagenne działanie irynotekanu oraz SN-38. Jednakże w teście Amesa wykazano brak jakiegokolwiek potencjału mutagennego.

U szczurów leczonych raz w tygodniu przez 13 tygodni przy maksymalnej dawce 150 mg/m<sup>2</sup> (stanowiącej mniej niż połowę dawki zalecanej u ludzi) w ciągu 91 tygodni po zakończeniu leczenia nie stwierdzono obecności guzów będących następstwem leczenia.

Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki i podaniu wielokrotnym przeprowadzono u myszy, szczurów i psów. Główne działania toksyczne obserwowano w układzie krwiotwórczym i limfatycznym. U psów zgłaszano opóźnioną biegunkę z towarzyszącą atrofią i martwicą ogniskową błony śluzowej jelit. U psów obserwowano również łysienie. Nasilenie tych działań zależało od dawki i działania te były odwracalne.

### Reprodukcja

Irynotekan wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach mniejszych od dawki leczniczej stosowanej u ludzi. U szczurów, którym podawano irynotekan, potomstwo, które urodziło się z nieprawidłowościami w zewnętrznej budowie ciała, wykazywało zmniejszoną płodność. Objawu tego nie obserwowano u morfologicznie prawidłowego potomstwa. U ciężarnych samic szczura stwierdzono zmniejszenie masy łożyska, a u potomstwa zmniejszenie żywotności płodów i zwiększenie częstości występowania zaburzeń zachowania.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sorbitol (E 420)  
Kwas mlekowy  
Sodu wodorotlenek i/lub kwas solny (do dostosowania pH)  
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**

Przed otwarciem: 2 lata

Roztwór chlorowodoru irynotekanu wykazuje stabilność fizyczną i chemiczną po rozcieńczeniu w roztworach do infuzji (0,9% (w/v) roztwór chlorku sodu i 5% (w/v) roztwór glukozy) przez okres do 28 dni, jeśli jest przechowywany w pojemnikach z LDPE lub PVC w temperaturze 5°C lub 30°C i chroniony przed światłem. W przypadku ekspozycji na światło roztwór wykazuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 3 dni.

Niemniej jednak, aby zmniejszyć ryzyko mikrobiologiczne, zaleca się, by roztwory do infuzji były przygotowywane bezpośrednio przed zastosowaniem oraz aby rozpoczynać infuzję tak szybko, jak jest to praktycznie możliwe po przygotowaniu.

Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie wykorzystany natychmiast, wówczas użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania produktu leczniczego przed jego zastosowaniem. Produktu leczniczego nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### **2 ml**

Fiolka o pojemności 2 ml z brązowego szkła typu I, zamknięta korkiem o średnicy 13 mm wykonanym z gumy butylowej powlekanej ETFE (etylen-tetrafluoroetylen) i aluminiowym uszczelnieniem z plastikowym wieczkiem typu „flip-off”.

### **5 ml**

Fiolka o pojemności 6 ml z brązowego szkła typu I, zamknięta korkiem o średnicy 20 mm wykonanym z gumy chlorobutylowej powlekanej ETFE (etylen-tetrafluoroetylen) i aluminiowym uszczelnieniem z plastikowym wieczkiem typu „flip-off”.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, podczas przygotowywania i stosowania roztworu irynotekanu do infuzji należy zachować ostrożność. Wymagane jest stosowanie okularów ochronnych, maski oraz rękawic.

Jeśli dojdzie do kontaktu koncentratu irynotekanu lub roztworu do infuzji ze skórą, miejsce to należy natychmiast dokładnie przemyć wodą z mydłem. Jeśli dojdzie do kontaktu koncentratu irynotekanu lub roztworu do infuzji z błonami śluzowymi, należy je natychmiast przemyć wodą.

*Przygotowanie roztworu do infuzji dożylniej:*

Podobnie jak inne produkty lecznicze do wstrzykiwań, roztwór irynotekanu do infuzji MUSI BYĆ PRZYGOTOWANY Z ZACHOWANIEM ZASAD ASEPTYKI (patrz punkt 6.3).

Jeśli w fiolkach lub po odtworzeniu stwierdzi się jakikolwiek osad, produkt leczniczy należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami postępowania z lekami cytotoksycznymi.

Aseptycznie pobrać wymaganą ilość koncentratu irynotekanu z fiolki za pomocą skalibrowanej strzykawki i wstrzyknąć do worka lub butelki z płynem infuzyjnym o pojemności 250 ml zawierającej wyłącznie 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy. Następnie roztwór do infuzji należy dokładnie wymieszać ręcznie obracając.

*Usuwanie:*

Wszystkie materiały używane do rozcieńczenia i podania należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi usuwania leków cytotoksycznych.

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

QILU PHARMA SPAIN S.L.U  
Paseo de la Castellana 40  
28046 Madryt, 8  
Hiszpania

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

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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