

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irinotecan SUN, 1,5 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy worek do infuzji o pojemności 180 ml zawiera 270 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (co odpowiada 234 mg irynotekanu).

Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 1,5 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (co odpowiada 1,3 mg/ml irynotekanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 180 ml zawiera 10,346 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 0,06 mg sodu. Jeden worek do infuzji zawiera 8325 mg glukozy i 607,5 mg sorbitolu (E420).

Każdy worek do infuzji o pojemności 200 ml zawiera 300 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (co odpowiada 260 mg irynotekanu).

Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 1,5 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (co odpowiada 1,3 mg/ml irynotekanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 200 ml zawiera 11,496 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 0,06 mg sodu. Jeden worek do infuzji zawiera 9250 mg glukozy i 675 mg sorbitolu (E420).

Każdy worek do infuzji o pojemności 220 ml zawiera 330 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (co odpowiada 286 mg irynotekanu).

Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 1,5 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (co odpowiada 1,3 mg/ml irynotekanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 220 ml zawiera 12,640 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 0,06 mg sodu. Jeden worek do infuzji zawiera 10 175 mg glukozy i 742,5 mg sorbitolu (E420).

Każdy worek do infuzji o pojemności 240 ml zawiera 360 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (co odpowiada 312 mg irynotekanu).

Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 1,5 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (co odpowiada 1,3 mg/ml irynotekanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy worek do infuzji o pojemności 240 ml zawiera 13,795 mg sodu. Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 0,06 mg sodu. Jeden worek do infuzji zawiera 11 100 mg glukozy i 810 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Jasnożółty lub żółty, klarowny roztwór bez widocznych cząstek stałych, o pH 3,0-3,8 i osmolalności 250-350 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irynotekan jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy uprzednio nie byli poddawani chemioterapii z powodu zaawansowanej postaci choroby
- w monoterapii u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie schematem zawierającym 5-fluorouracyl.

Irynotekan stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) z genem RAS typu dzikiego, którzy to pacjenci nie byli uprzednio poddawani leczeniu przerzutowego nowotworu lub u których leczenie cytotoksyczne irynotekaniem nie przyniosło rezultatu (patrz punkt 5.1).

Irynotekan stosowany w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym oraz bewacyzumabem wskazany jest w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego lub odbytnicy.

Irynotekan stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu wskazany jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania wyłącznie u dorosłych.

Irynotekan powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza specjalistę posiadającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Worki do infuzji zawierające produkt leczniczy Irinotecan SUN 1,5 mg/ml roztwór do infuzji umożliwiają podanie 180 ml lub 200 ml lub 220 ml lub 240 ml roztworu (równoważnych odpowiednio dawce 270 mg lub 300 mg lub 330 mg lub 360 mg).

W przypadku braku możliwości osiągnięcia wymaganej dawki przy użyciu dostępnych postaci produktu leczniczego zaleca się użycie alternatywnych produktów zawierających irynotekan, w tym irynotekanu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Dawkowanie

Podane w niniejszej Charakterystyce Produktu Leczniczego dawki irynotekanu dotyczą ilości miligramów irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych):

Zalecana dawka irynotekanu to 350 mg/m² pc. podawane raz na trzy tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Terapia skojarzona (u pacjentów wcześniej nieleczonych):

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

Irynotekan z 5FU/FA w schemacie 2-tygodniowym:

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 180 mg/m² pc. podawane raz na dwa tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut, z następczym wlewem kwasu folinowego i 5-fluorouracylu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania w skojarzeniu z cetuksymabem zamieszczono w drukach informacyjnych dołączonych do tego produktu leczniczego. Zwykle stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnich cyklach poprzedniego schematu leczenia zawierającego irynotekan. Irynotekan nie może być podawany wcześniej niż po upływie 1 godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego w skojarzeniu z kapecytabiną zamieszczono w punkcie 5.1 oraz w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego dla kapecytabiny.

Modyfikacje dawkowania

Irynotekan powinno się podawać po zmniejszeniu się nasilenia wszystkich zdarzeń niepożądanych do stopnia 0 lub 1 według skali toksyczności NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) i całkowitym ustąpieniu biegunki wywołanej leczeniem.

W kolejnym wlewie dawka irynotekanu oraz 5FU (o ile jest stosowany) powinna zostać zmniejszona w zależności od najwyższego stopnia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas poprzedniego wlewu. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby mogły ustąpić zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

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

- toksyczność hematologiczna (neutropenia stopnia 4, gorączka neutropeniczna (neutropenia stopnia 3-4 i gorączka stopnia 2-4), małopłytkowość i leukocytopenia (stopnia 4))
- toksyczność niehematologiczna (stopnia 3-4).

W przypadku jednoczesnego stosowania cetuksymabu z irynotekanem należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki cetuksymabu zawartych w drukach informacyjnych tego produktu leczniczego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego opracowaną dla kapecytabiny, podawanie irynotekanu w skojarzeniu z kapecytabiną pacjentom w wieku 65 lat i starszym wymaga zmniejszenia początkowej dawki kapecytabiny do 800 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki leku podawanego w skojarzeniu zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla kapecytabiny.

Czas trwania leczenia:

Leczenie irynotekaniem należy kontynuować do momentu wystąpienia obiektywnie stwierdzonej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W monoterapii

Dawka początkowa irynotekanu u pacjentów ze stanem sprawności ≤ 2 wg klasyfikacji WHO zależy od stężenia bilirubiny (do 3-krotności górnej granicy normy). U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50% klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), dlatego też ryzyko toksyczności hematologicznej jest większe. W związku z tym, w tej grupie pacjentów należy wykonywać cotygodniowe pełne badanie krwi obwodowej z rozmazem.

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 razy większe niż górna granica normy, zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m² pc.
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy, zalecana dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m² pc.
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż 3-krotna wartość górnej granicy normy (patrz punkty 4.3 i 4.4), nie należy stosować irynotekanu.

Brak danych dotyczących stosowania irynotekanu w leczeniu skojarzonym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono szczegółowych badań farmakokinetycznych irynotekanu u pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak, dawkę w tej grupie pacjentów należy dobierać ostrożnie ze względu na wyższą częstość osłabienia funkcji biologicznych. Pacjenci w podeszłym wieku wymagają bardziej intensywnego nadzoru (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Irinotecan SUN roztwór do infuzji przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego; należy go podawać we wlewie do żyły obwodowej lub głównej. Roztwór może być podawany pacjentowi bezpośrednio, bez dodatkowego przygotowania. Wyłącznie do jednorazowego użytku.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelita (patrz punkt 4.4)
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)
- Stężenie bilirubiny ponad trzykrotnie przekraczające górną granicę normy (patrz punkt 4.4)
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego
- Stan sprawności >2 wg klasyfikacji WHO
- Jednoczesne stosowanie produktów z ziela dziurawca (patrz punkt 4.5)

- Jednoczesne stosowanie żywych, atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe przeciwwskazania dotyczące cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny zawarte są w drukach informacyjnych tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

- u pacjentów z czynnikami ryzyka, a w szczególności u pacjentów w stanie sprawności 2 według klasyfikacji WHO.
- w nielicznych przypadkach, gdy uważa się, że jest mało prawdopodobne, iż pacjenci będą przestrzegać zaleceń dotyczących właściwego postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych (konieczność natychmiastowego i przedłużonego leczenia przeciwbiegunkowego w połączeniu z przyjmowaniem dużej ilości płynów w napadzie opóźnionej biegunki). Zaleca się dokładny nadzór szpitalny tych pacjentów.

W monoterapii irynotekan stosuje się zwykle w schemacie dawkowania co trzy tygodnie, jednak u pacjentów, u których konieczna jest dokładniejsza obserwacja lub u pacjentów szczególnie narażonych na ryzyko ciężkiej neutropenii, można rozważyć dawkowanie raz na tydzień (patrz punkt 5).

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki po ponad 24 godzinach od podania irynotekanu lub w dowolnym momencie przed rozpoczęciem następnego cyklu leczenia. W monoterapii, mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca przypadała na 5. dzień po infuzji irynotekanu. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki należą osoby po uprzedniej radioterapii jamy brzusznej i (lub) miednicy, pacjenci z wyjściową hiperleukocytozą, pacjenci ze stanem sprawności ≥ 2 według klasyfikacji WHO oraz kobiety. Niewłaściwie leczona biegunka może stanowić zagrożenie dla życia pacjenta, szczególnie w przypadku występującej jednocześnie neutropenii.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien zacząć przyjmować duże ilości napojów zawierających elektrolity i natychmiast zastosować odpowiednie leczenie biegunki. Leki przeciwbiegunkowe przepisuje lekarz na oddziale, na którym podano irynotekan. Po wypisaniu ze szpitala pacjent powinien zaopatrzyć się w przepisane leki, aby w razie wystąpienia biegunki natychmiast rozpocząć jej leczenie. Ponadto pacjent powinien zawsze informować lekarza lub oddział szpitalny podający irynotekan, o wystąpieniu biegunki.

Zalecane aktualnie leczenie przeciwbiegunkowe obejmuje stosowanie wysokich dawek loperamidu (dawka początkowa 4 mg z następczą dawką 2 mg podawaną co 2 godziny). Leczenie takie należy kontynuować przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego płynnego stolca i nie należy go

modyfikować. W żadnym przypadku nie należy podawać loperamidu w tych dawkach dłużej niż przez kolejnych 48 godzin z powodu ryzyka porażennej niedrożności jelit, ani też krócej niż przez 12 godzin.

Gdy biegunce towarzyszy ciężka neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm³), oprócz leczenia przeciwbiegunkowego należy zastosować profilaktycznie antybiotyki o szerokim spektrum działania.

Oprócz antybiotykoterapii zaleca się podjęcie hospitalizacji w celu leczenia biegunki w następujących przypadkach:

- gdy biegunce towarzyszy gorączka
- gdy biegunka jest ciężka (pacjent wymaga parenteralnego nawodnienia)
- gdy biegunka utrzymuje się ponad 48 godzin po rozpoczęciu leczenia loperamidem w dużych dawkach.

Loperamidu nie należy stosować profilaktycznie, nawet u pacjentów, u których w czasie poprzednich cykli leczenia wystąpiła opóźniona biegunka.

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

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1

Pacjenci słabo metabolizujący UGT1A1, tacy jak pacjenci z zespołem Gilberta (np. homozygotyczni dla wariantów UGT1A1*28 lub *6), są narażeni na większe ryzyko ciężkiej neutropenii i biegunki po leczeniu irynotekanem. Ryzyko to zwiększa się wraz z wielkością dawki irynotekanu.

Chociaż nie ustalono dokładnie, w jakim stopniu dawka początkowa powinna zostać zmniejszona, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1, zwłaszcza u tych, którym podawane są dawki > 180 mg/m² lub u pacjentów szczególnie wrażliwych. Należy wziąć pod uwagę obowiązujące wytyczne kliniczne dotyczące zaleceń dawkowania w tej populacji pacjentów. Kolejne dawki mogą być zwiększone w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie.

Genotypowanie UGT1A1 może być stosowane do identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej neutropenii i biegunki, jednak przydatność kliniczna genotypowania przed leczeniem jest niepewna, ponieważ polimorfizm UGT1A1 nie odpowiada za wszystkie działania toksyczne obserwowane podczas leczenia irynotekanem (patrz punkt 5.2).

Hematologia

W badaniach klinicznych częstość neutropenii NCI CTC stopnia 3 i 4 była istotnie większa u pacjentów, którzy byli wcześniej poddawani radioterapii brzucha i (lub) miednicy, niż u tych, którzy nie otrzymali takiego leczenia. U pacjentów z początkowym stężeniem całkowitej bilirubiny w surowicy wynoszącym 1,0 mg/dl lub większym istniało również znacznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia w pierwszym cyklu neutropenii stopnia 3 lub 4 niż u pacjentów ze stężeniem bilirubiny poniżej 1,0 mg/dl.

Podczas leczenia irynotekanem zaleca się wykonywanie cotygodniowego badania pełnej morfologii krwi. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia neutropenii i znaczeniu gorączki. Pacjent powinien zostać poddany hospitalizacji z zastosowaniem antybiotyków dożylnych o szerokim spektrum działania, w razie wystąpienia gorączki neutropenicznej (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ i liczba granulocytów obojętnochłonnych ≤ 1000 komórek/mm³).

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia hematologiczne, zaleca się zmniejszenie dawki w następnych cyklach leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką biegunką istnieje zwiększone ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej. U pacjentów tych zaleca się przeprowadzenie pełnego badania morfologii krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

Przed rozpoczęciem terapii oraz przed każdym cyklem chemioterapii należy wykonać badanie czynności wątroby.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy większym niż górna granica normy zaleca się wykonywanie cotygodniowych badań pełnej morfologii krwi ze względu na obniżony klirens irynotekanu (patrz punkt 5.2) i związane z tym zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w tej grupie. Irynotekanu nie należy podawać pacjentom, u których stężenie bilirubiny jest ponad 3 razy większe niż górna granica normy (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem irynotekanu zaleca się zastosowanie profilaktycznego leczenia środkami przeciwwymiotnymi. Przypadki nudności i wymiotów były często zgłaszane. Pacjenci, u których wymioty wystąpią jednocześnie z opóźnioną biegunką, powinni być jak najszybciej hospitalizowani w celu odpowiedniego leczenia.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (który objawia się wczesną biegunką oraz wieloma innymi objawami, takimi jak pocenie się, kolka jelitowa, łzawienie, zwężenie źrenic i ślinotok) należy podać siarczan atropiny (podskórnie w dawce 0,25 mg), chyba że jest to przeciwwskazane klinicznie (patrz punkt 4.8).

Objawy takie mogą pojawić się w trakcie wlewu irynotekanu lub wkrótce po jego zakończeniu. Uważa się, że są związane z hamowaniem aktywności cholinoesterazy przez związek macierzysty, tj. irynotekan. Należy oczekiwać ich częstszego występowania po zastosowaniu większych dawek irynotekanu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z astmą. U pacjentów, u których występował wcześniej ostry i ciężki zespół cholinergiczny, podczas podawania kolejnych dawek irynotekanu zalecane jest profilaktyczne zastosowanie siarczanu atropiny.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas leczenia irynotekanem niezbyt często dochodzi do przypadków śródmiąższowej choroby płuc przejawiającej się obecnością nacieków w płucach. Śródmiąższowa choroba płuc może prowadzić do zgonu. Do czynników ryzyka rozwoju śródmiąższowej choroby płuc mogą należeć: stosowanie leków pneumotoksycznych, radioterapia oraz podawanie czynników stymulujących rozwój kolonii granulocytarnych. Pacjentów z czynnikami ryzyka należy uważnie monitorować pod kątem objawów ze strony układu oddechowego przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia irynotekanem.

Wynaczynienie

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy ostrożnie dobierać dawkę irynotekanu ze względu na częstsze występowanie osłabienia czynności biologicznych (zwłaszcza czynności wątroby) (patrz punkt 4.2).

Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelit

Nie należy stosować leczenia irynotekaniem w tej grupie pacjentów do czasu ustąpienia niedrożności jelit (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek

Obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi. Odnotowywano przypadki ostrej niewydolności nerek. Zdarzenia te zazwyczaj przypisuje się powikłaniom zakażeń lub odwodnieniu związanemu z nudnościami, wymiotami lub biegunką. Zgłaszano również rzadkie przypadki zaburzenia czynności nerek z powodu zespołu rozpadu guza.

Radioterapia

Pacjenci, którzy wcześniej poddawani byli radioterapii brzucha i (lub) miednicy, charakteryzują się zwiększonym ryzykiem supresji szpiku kostnego po podaniu irynotekanu. Lekarz powinien zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów poddawanych uprzednio rozległemu napromienianiu (np. napromienianie > 25% szpiku kostnego w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia irynotekaniem). W tej populacji konieczna może być modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia serca

Po zastosowaniu leczenia irynotekaniem obserwowano epizody niedokrwienia mięśnia sercowego, głównie u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą serca, innymi czynnikami ryzyka chorób serca lub u pacjentów, u których stosowano wcześniej chemioterapię cytotoksyczną (patrz punkt 4.8).

W związku z tym, pacjentów, u których występują znane czynniki ryzyka, należy ściśle monitorować; należy również podjąć odpowiednie działania mające na celu zminimalizowanie wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego czy hiperlipidemii).

Zaburzenia naczyniowe

Irynotekan rzadko wiązano z incydentami zakrzepowo-zatorowymi (zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył i tętnic) u pacjentów, u których oprócz nowotworu występowały inne czynniki ryzyka.

Inne

W rzadkich przypadkach u pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia na skutek biegunki i (lub) wymiotów albo posocznicy, obserwowano upośledzenie czynności nerek, niedociśnienie lub niewydolność układu krążenia.

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

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazolu) lub jego induktorów (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny) z irynotekaniem, gdyż może to mieć wpływ na metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.5).

Sorbitol

Ze względu na zawartość sorbitolu, produktu nie należy stosować w przypadku wrodzonej nietolerancji fruktozy (ang. *hereditary fructose intolerance*, HFI) Przed podaniem produktu leczniczego należy z każdym pacjentem przeprowadzić szczegółowy wywiad w kierunku objawów HFI.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcjiJednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3):

- Szczepionka przeciwko żółtej febrze:
ryzyko wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego.
- Ziele dziurawca:
obniżenie stężenia metabolitu irynotekanu, SN-38, w osoczu krwi. W niewielkim badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym stosowano irynotekan w dawce 350 mg/m² pc. wraz z dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg obserwowano spadek stężenia aktywnego metabolitu (SN-38) irynotekanu w osoczu krwi o 42%. Dlatego nie należy stosować jednocześnie irynotekanu z preparatami dziurawca.
- Żywe, atenuowane mikroorganizmy pod postacią szczepionki:
ryzyko wystąpienia potencjalnie śmiertelnego uogólnionego odczynu poszczepiennego. Stosowanie równocześnie z irynotekaniem oraz przez 6 miesięcy po odstawieniu chemioterapii jest przeciwwskazane. Można podawać szczepionki zawierające drobnoustroje martwe lub inaktywowane, jednak odpowiedź na tego typu szczepionki może być mniejsza.

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4):

Należy unikać jednoczesnego podawania irynotekanu z silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), które mogą zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.4).

- Produkty lecznicze o silnym działaniu indukującym CYP3A4 i (lub) UGT1A1 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina):
ryzyko obniżenia ekspozycji na irynotekan SN-38 i glukuronid SN-38 oraz osłabienia efektów farmakodynamicznych. W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne podawanie przeciwdrgawkowych produktów leczniczych aktywujących CYP3A4 przejawiało się obniżeniem ekspozycji na irynotekan SN-38 i glukuronid SN-38 oraz osłabieniem efektów farmakodynamicznych. Wpływ tego rodzaju przeciwdrgawkowych produktów leczniczych obserwowano w postaci zmniejszenia wartości AUC dla SN-38 i SN-38G o 50% lub więcej. Ponadto, oprócz indukcji enzymów cytochromu P450 3A, na zmniejszenie ekspozycji na irynotekan i jego metabolity mogą wpływać zwiększona glukuronidacja i zwiększone wydalanie z żółcią. Dodatkowo, w przypadku fenytoiny: ryzyko zaostrzenia drgawek związanych ze zmniejszeniem wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez leki cytotoksyczne.
- Silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itakonazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteaz, klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna):
w jednym z badań wykazano, że jednoczesne podawanie ketokonazolu prowadziło do obniżenia wartości AUC dla pochodnej kwasu aminopentanowego (APC) o 87% i zwiększenia AUC dla metabolitu SN-38 o 109%, w porównaniu z podawaniem samego irynotekanu
- Inhibitory UGT1A1 (np. atazanawir, ketokonazol, regorafenib):
ryzyko zwiększenia układowej ekspozycji na irynotekan i jego aktywny metabolit SN-38. Należy wziąć to pod uwagę podczas podawania irynotekanu z tymi lekami.
- Inne inhibitory CYP3A4 (np. kryzotynib, idelalizyb):
ryzyko zwiększenia toksyczności irynotekanu w związku z obniżeniem jego metabolizmu przez kryzotynib lub idelalizyb.

Ostrożność podczas stosowania

- Agoniści witaminy K:
zwiększone ryzyko krwotoków i zdarzeń zakrzepowych w chorobach nowotworowych. W przypadku istnienia wskazań do podawania agonistów witaminy K wymagane jest

zwiększenie częstotliwości monitorowania INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego).

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć

- Środki immunodepresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus): nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.
- Środki blokujące przewodnictwo nerwowo- mięśniowe: nie można wykluczyć interakcji między irynotekaniem a środkami blokującymi przewodnictwo nerwowo- mięśniowe. Ponieważ irynotekan wykazuje działanie skierowane przeciwko cholinoesterazie, produkty lecznicze o działaniu przeciwocholinoesterazowym mogą wydłużać wydłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametonium i przeciwdziałać blokadzie nerwowo-mięśniowej po niedepolaryzujących lekach zwiotczających.

Inne skojarzenia

- 5-Fluorouracyl/kwas folinowy
jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu/kwasu folinowego w schemacie chemioterapii skojarzonej nie wpływa na farmakokinetkę irynotekanu.
- Bewacyzumab
wyniki dedykowanego badania interakcji leków nie wykazały znaczącego wpływu bewacyzumabu na farmakokinetkę irynotekanu i jego czynnego metabolitu SN-38. Nie wyklucza to jednak ewentualnego wzrostu działania toksycznego wynikającego z właściwości farmakologicznych obu leków.
- Cetuksymab:
nie ma dowodów na to, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu i odwrotnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

W mleku karmiących szczurów wykryto irynotekan znakowany izotopem węgla ^{14}C . Nie wiadomo, czy irynotekan jest wydzielany do mleka kobiecego. W związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia irynotekaniem (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u ludzi. Udokumentowano niepożądany wpływ irynotekanu na płodność potomstwa u zwierząt (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. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i zaburzeń widzenia w

ciągu 24 godzin od podania irynotekanu oraz przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn w razie wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Działania niepożądane zebrano z badań prowadzonych w przerzutowym raku jelita grubego i odbytnicy. Poniżej przedstawiono częstość ich występowania. Należy oczekiwać, że działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu w innych wskazaniach będą podobne do działań występujących u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy.

Najczęstszymi ($\geq 1/10$), ograniczającymi dawkowanie działaniami niepożądanymi irynotekanu są: opóźniona biegunka (występująca ponad 24 godziny po podaniu) oraz choroby krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkowanie. Neutropenia była odwracalna i nie wykazywała kumulacji. Mediana liczby dni do osiągnięcia najmniejszej liczby neutrofili wynosiła 8 dni, zarówno w przypadku stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami.

Bardzo często obserwowano występowanie ciężkiego, przemijającego, ostrego zespołu cholinergicznego.

Główne objawy tego zespołu to: wczesna biegunka oraz wiele innych objawów, takich jak ból brzucha, nasilone pocenie, zwężenie źrenic oraz nasilone wydzielanie śliny występujące podczas wlewu irynotekanu lub w okresie pierwszych 24 godzin po jego zakończeniu. Objawy te ustępują po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Monoterapia

Wymienione poniżej działania niepożądane charakteryzujące się możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym z podawaniem irynotekanu stwierdzono u 765 pacjentów przyjmujących irynotekan w zalecanej dawce 350 mg/m² pc. w monoterapii. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione według malejącej ciężkości. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekanu w monoterapii (350 mg/m² pc. co 3 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia
	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Małopłytkowość
	Często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
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	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierna utrata owłosienia (odwracalna)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych
	Bardzo często	Gorączka
	Bardzo często	Oslabienie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT)
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych (monoterapia)

- Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń postępowania podczas biegunki. Spośród ocenianych cykli leczenia ciężką biegunkę obserwowano w 14% cykli. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca przypadała na 5. dzień po infuzji irynotekanu.
- Nudności i wymioty były ciężkie u około 10% pacjentów leczonych środkami przeciwwymiotnymi.
- Zaparcia obserwowano u mniej niż 10% pacjentów.
- Neutropenię obserwowano u 78,7% pacjentów, z czego miała ona ciężki przebieg (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm³) u 22,6% pacjentów. W ocenianych cyklach leczenia u 18% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągała poniżej 1000 komórek/mm³, w tym u 7,6% liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła < 500 komórek/mm³. Całkowite ustąpienie neutropenii obserwowano zwykle w okresie do 22 dni od podania produktu leczniczego.
- Gorączkę neutropeniczną stwierdzano u 6,2% pacjentów (w 1,7% cykli leczenia).
- Epizody zakażeń występowały u około 10,3% pacjentów (w 2,5% cykli leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 5,3% pacjentów (w 1,1% cykli leczenia), epizody te doprowadziły do zgonu w dwóch przypadkach.
- Niedokrwistość stwierdzano u około 58,7% pacjentów (przy czym u 8% stężenie hemoglobiny wynosiło < 8 g/dl, a u 0,9% $< 6,5$ g/dl).
- Małopłytkowość (liczba płytek $< 100\ 000$ /mm³) obserwowano u 7,4 % pacjentów i w 1,8% cykli leczenia, przy czym u 0,9% pacjentów (w 0,2% cykli leczenia) liczba płytek wynosiła $\leq 50\ 000$ /mm³. U prawie wszystkich pacjentów liczba płytek ulegała normalizacji do 22 dnia cyklu.
- Ostry zespół cholinergiczny: Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów poddawanych monoterapii.
- Oslabienie obserwowano u mniej niż 10% pacjentów poddawanych monoterapii. Nie wykazano w sposób jednoznaczny związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem irynotekanu a tymi objawami.
- Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów leczonych w monoterapii.
- Badania diagnostyczne: Przemijające i łagodne do umiarkowanego zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferaz obserwowano u 9,2% pacjentów, fosfatazy zasadowej u 8,1%

pacjentów lub zwiększenie stężenia bilirubiny u 1,8% pacjentów, przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby. U 7,3% pacjentów obserwowano przemijające i łagodne lub umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Leczenie skojarzone

Działania niepożądane wyszczególnione w tym punkcie dotyczą irynotekanu.

Nie ma dowodów na to, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu i odwrotnie. W przypadku skojarzonego stosowania irynotekanu z cetuksymabem należy spodziewać się dodatkowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cetuksymabu (np. zmian trądzikopodobnych u 88% pacjentów). W celu uzyskania informacji na temat działań niepożądanych irynotekanu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem należy zapoznać się również z odpowiednią charakterystyką produktu leczniczego.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekanem oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii, a także działania stwierdzane z większą częstością w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii: *Bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia*: zakrzepica i (lub) zatorowość. *Często, wszystkie stopnie nasilenia*: reakcje nadwrażliwości, niedokrwienie i (lub) zawał mięśnia sercowego. *Często, 3. i 4. stopień nasilenia*: gorączka neutropeniczna. W celu uzyskania kompletnych informacji na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kapecytabiny należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą tego leku.

Poniżej wymieniono działania niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekanem i bewacyzumabem oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii, a także działania stwierdzane z większą częstością w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii. *Często, 3. i 4. stopień nasilenia*: neutropenia, zakrzepica i (lub) zatorowość, nadciśnienie tętnicze i niedokrwienie i (lub) zawał mięśnia sercowego. W celu uzyskania kompletnych informacji na temat działań niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą każdego z tych leków.

Nadciśnienie 3 stopnia stanowiło główne istotne ryzyko związane z dodaniem bewacyzumabu do bolusa irynotekanu/5FU/FA. Ponadto nastąpiło niewielkie nasilenie ciężkości zdarzeń niepożądanych chemioterapii stopnia 3/4 – biegunki i leukopenii podczas tego schematu leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko bolusem irynotekanu/5FU/FA. W celu uzyskania informacji na temat działań niepożądanych irynotekanu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem należy zapoznać się również z charakterystyką produktu leczniczego tego leku.

Irynotekan badano w skojarzeniu z 5FU i FA u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.

Dane dotyczące bezpieczeństwa i zdarzeń niepożądanych pochodzące z badań klinicznych pokazują bardzo często obserwowane NCI stopnia 3 lub 4, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, skóry i tkanki podskórnej wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA, możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem.

Następujące działania niepożądane uznane prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem irynotekanu zostały zgłoszone u 145 pacjentów leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej z 5FU/FA w każdym 2-tygodniowym schemacie podawania w zalecanej dawce 180 mg/m² pc.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekanu w terapii skojarzonej (180 mg/m² pc. co 2 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość
	Bardzo często	Neutropenia
	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Bardzo często	Wymioty
	Bardzo często	Nudności
	Często	Ból brzucha
	Często	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierna utrata owłosienia (odwracalna)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych
	Bardzo często	Osłabienie
	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT)
	Bardzo często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Bardzo często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych (terapia skojarzona)

- Ciężką biegunkę obserwowano u 13,1 % pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń postępowania podczas biegunki. Spośród ocenianych cykli leczenia ciężką biegunkę obserwowano w 3,9% cykli
- Obserwowano mniejszą częstość nasilonych nudności i wymiotów (odpowiednio u 2,1% i 2,8% pacjentów).
- Zaparcia związane ze stosowaniem irynotekanu i (lub) loperamidu obserwowano u 3,4% pacjentów.
- Neutropenię obserwowano u 82,5% pacjentów, z czego miała ona ciężki przebieg (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm³) u 9,8% pacjentów. W ocenianych cyklach leczenia u 67,3% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągała poniżej 1000 komórek/mm³, w tym u 2,7% liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła < 500 komórek/mm³. Całkowite ustąpienie neutropenii obserwowano zwykle w ciągu 7–8 dni po podaniu produktu leczniczego.
- Gorączkę z ciężką neutropenią stwierdzano u 3,4% pacjentów (w 0,9% cykli leczenia)
- Epizody zakażeń występowały u około 2% pacjentów (w 0,5% cykli leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 2,1% pacjentów (w 0,5% cykli leczenia), epizody te doprowadziły do zgonu w jednym przypadku.

- Niedokrwistość stwierdzano u 97,2 % pacjentów (u 2,1% stężenie hemoglobiny wynosiło < 8 g/dl).
- Małopłytkowość (liczba płytek <100 000/mm³) obserwowano u 32,6% pacjentów (w 21,8% cykli leczenia). Nie stwierdzono przypadków ciężkiej małopłytkowości (liczba płytek <50 000/mm³).
- Ostry zespół cholinergiczny
Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 1,4 % pacjentów poddawanych terapii skojarzonej.
- Osłabienie obserwowano u mniej niż 6,2 % pacjentów poddawanych terapii skojarzonej. Nie wykazano w sposób jednoznaczny związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem irynotekanu a tymi objawami.
- Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 6,2 % pacjentów leczonych w terapii skojarzonej.
- Badania diagnostyczne:
Przemijający wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), alkalicznej fosfatazy lub wzrost stężenia bilirubiny w surowicy (stopnia 1 i 2) obserwowano odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez przerzutów do wątroby. Przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych stopnia 3 obserwowano odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów. Nie obserwowano zwiększenia aktywności enzymów stopnia 4.
- Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy zgłaszano bardzo rzadko.
- Zgłaszano rzadkie przypadki hipokaliemii i hiponatremii, głównie związane z biegunką i wymiotami.

Inne zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, w których irynotekan podawano w schemacie tygodniowym

Następujące dodatkowe działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego zgłaszano w badaniach klinicznych irynotekanu: ból, posocznica, zaburzenia odżywienia i odbytu, kandydoza przewodu pokarmowego, hipomagnezemia, wysypka, objawy skórne, nieprawidłowy chód, dezorientacja, ból głowy, omdlenie, zaczerwienienie, bradykardia, zakażenie dróg moczowych, ból piersi, zwiększone stężenie gamma-glutamylotransferazy (GGTP), wynaczynienie, zespół ostrego 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, zakrzepowe zapalenie żył głębokich, zator tętnic kończyn dolnych, zator tętnicy płucnej, zapalenie zakrzepowe żył, zakrzepica i nagła śmierć (patrz punkt 4.4).

Nadzór po wprowadzeniu do obrotu

Częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu jest nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	- Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, jeden z przypadków został udokumentowany bakteriologicznie (<i>Clostridium difficile</i>) - Posocznica - Zakażenia grzybicze* - Zakażenia wirusowe†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	- Małopłytkowość z przeciwciałami skierowanymi przeciwko płytkom krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	- Reakcje nadwrażliwości - Reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	- Odwodnienie (z powodu biegunki i wymiotów) - Hipowolemia
Zaburzenia układu nerwowego	- Przemijające zaburzenia mowy, w niektórych przypadkach związane z zespołem cholinergicznym obserwowanym podczas lub w krótkim okresie po infuzji irynotekanu - Parestezje - Mimowolne skurcze mięśni
Zaburzenia serca	- Nadciśnienie tętnicze (podczas lub po infuzji) - Zapaść krążeniowa[‡]
Zaburzenia naczyniowe	- Niedociśnienie[‡]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	- Śródmiąższowe choroby płuc przebiegające z naciekami płuc występują niezbyt często podczas terapii irynotekaniem; zgłaszano wczesne objawy, takie jak duszność (patrz punkt 4.4) - duszność (patrz punkt 4.4); - Czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	- Niedrożność jelit: - zgłaszano również przypadki niedrożności jelit bez uprzedniego zapalenia jelita grubego - Okrężnica olbrzymia - Krwotok z przewodu pokarmowego - Zapalenie jelita grubego; w niektórych przypadkach powikłane owrzodzeniem, krwawieniem, niedrożnością jelit lub zakażeniem - Zapalenie kątnicy - Niedokrwienne zapalenie jelita grubego - Wrzodziejące zapalenie jelita grubego - Zwiększona aktywność enzymów trzustki przebiegająca z objawami i bez objawów - Perforacja jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	- Stłuszczeniowe zapalenie wątroby - Choroba stłuszczeniowa wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	- Reakcje skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	- Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	- Zaburzenia czynności nerek i ostra niewydolność nerek u pacjentów zakażonych i (lub) u pacjentów z niedoborem płynów spowodowanym przez toksyny w przewodzie pokarmowym[‡] - Niewydolność nerek[‡]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- Reakcje w miejscu infuzji
Badania diagnostyczne	- Zwiększenie aktywności amylazy - Zwiększenie aktywności lipazy

	- Hipokaliemia - Hiponatremia przeważnie w przebiegu biegunki i wymiotów - Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (tj. AspAT i AlAT) w przypadku braku postępujących przerzutów do wątroby — bardzo rzadko zgłaszane
* Np. zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i>, aspergiloza oskrzelowo-płucna, kandydoza układu. † Np. półpasiec, grypa, wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B, cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego. ‡ W rzadkich przypadkach u pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia na skutek biegunki i (lub) wymiotów albo posocznicy, obserwowano upośledzenie czynności nerek, niedociśnienie lub zapaść krążeniową.	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Opisywano przypadki przedawkowania produktu leczniczego po podaniu dawek prawie dwukrotnie większych od zalecanej terapeutycznie dawki, co może prowadzić do zgonu. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi była ciężka neutropenia i ciężka biegunka.

Postępowanie

Nie jest znane antidotum na irynotekan. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, aby zapobiec odwodnieniu w wyniku biegunki, a także leczyć wszelkie powikłania związane z zakażeniami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, inhibitory topoizomerazy I, kod ATC: L01CE02

Mechanizm działania

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest on lekiem przeciwnowotworowym, który działa jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. W większości tkanek jest on metabolizowany

przez karboksyloesterazę do SN-38, który wykazuje większą niż irynotekan aktywność w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i ma silniejsze działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 powoduje powstawanie uszkodzeń w jednoniciowych odcinkach DNA, co blokuje widelki replikacyjne DNA i jest odpowiedzialne za cytotoksyczne działanie leku. Działanie cytotoksyczne jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S.

W warunkach *in vitro*, irynotekan i SN-38 nie są w istotnym stopniu rozpoznawane przez glikoproteinę P (MDR) i wykazują działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych opornych na doksorubicynę i winblastynę.

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

Oprócz aktywności przeciwnowotworowej, najważniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie acetylocholinoesterazy.

Dane kliniczne

W terapii skojarzonej jako leczenie pierwszego rzutu przerzutowego raka jelita grubego i odbytnicy
Leczenie skojarzone z kwasem folinowym i 5FU

Przeprowadzono badanie fazy III z udziałem 385 pacjentów z nieleczonym wcześniej przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, którzy otrzymali irynotekan w schemacie dawkowania dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub w schemacie tygodniowym. W schemacie dwutygodniowym, pierwszego dnia po podaniu irynotekanu w dawce 180 mg/m² pc. raz na dwa tygodnie, pacjenci otrzymali kwas folinowy (dawka 200 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny) i 5-fluorouracyl (dawka 400 mg/m² pc. w szybkim wlewie dożylnym (bolusie), po czym dawkę 600 mg/m² pc. (w 22-godzinny wlewie dożylnym). Drugiego dnia podawano kwas folinowy i 5-fluorouracyl w tych samych dawkach oraz według tych samych schematów. W schemacie tygodniowym, pierwszego dnia po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m² pc. pacjenci otrzymali kwas folinowy (dawka 500 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny) i 5-fluorouracyl (dawka 2300 mg/m² pc. 24-godzinny wlewie dożylnym); leczenie podawano przez 6 tygodni.

Skuteczność irynotekanu stosowanego w leczeniu skojarzonym według dwóch opisanych powyżej schematów leczenia oceniano w grupie 198 pacjentów

	Schematy leczenia skojarzonego (n=198)		Schemat tygodniowy (n=50)		Schemat dwutygodniowy (n=148)	
	irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA	irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA	irynotekan + 5FU/FA	5FU/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 (w miesiącach)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Wartość p	p < 0,001		NS		p = 0,001	

Mediana czasu odpowiedzi na leczenie (w miesiącach)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Wartość p	NS		p = 0,043		NS	
Mediana czasu odpowiedzi na leczenie i stabilizacji (w miesiącach)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Wartość p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (w miesiącach)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Wartość p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mediana przeżycia (w miesiącach)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Wartość p	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NS: nieistotne statystycznie

*: analiza populacji zgodnie z protokołem

W schemacie tygodniowym chemioterapii, ciężka biegunka wystąpiła u 44,4% u pacjentów leczonych irynotekanem w skojarzeniu z 5FU i kwasem folinowym oraz 25,6% u pacjentów leczonych jedynie 5FU i kwasem folinowym. Ciężka neutropenia (liczba neutrofili < 500 komórek/mm³) wystąpiła u 5,8% u pacjentów leczonych irynotekanem w skojarzeniu z 5FU i kwasem folinowym oraz 2,4% u pacjentów leczonych jedynie 5FU i kwasem folinowym.

Ponadto, mediana czasu do wystąpienia definitywnego pogorszenia się stanu ogólnego była statystycznie istotnie dłuższa w przypadku podawania irynotekanu w leczeniu skojarzonym w porównaniu z grupą leczoną tylko 5FU i kwasem folinowym (p=0,046).

W tym badaniu fazy III przeprowadzono również ocenę jakości życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Pogorszenie się ogólnego stanu pacjenta występowało zwykle później w grupie leczonej irynotekanem. Ocena ogólnego stanu zdrowia w stosunku do jakości życia (*Global Health Status/Quality of Life*) była nieznacznie lepsza w grupie leczonej irynotekanem w leczeniu skojarzonym, chociaż w stopniu nieistotnym statystycznie, co wskazuje, że skuteczne leczenie skojarzone z zastosowaniem irynotekanu można osiągnąć bez wpływu na jakość życia.

Leczenie skojarzone z bewacyzumabem

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z aktywną kontrolą badaniu klinicznym fazy III oceniano skuteczność leczenia irynotekanu w skojarzeniu z 5FU, kwasem folinowym i bewacyzumabem w charakterze leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego lub odbytnicy (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do leczenia irynotekanem w skojarzeniu z 5FU i kwasem folinowym prowadziło do statystycznie znaczącego wydłużenia całkowitego czasu przeżycia. Korzyści kliniczne, oszacowane w oparciu o całkowity czas przeżycia, obserwowano we wszystkich uprzednio określonych podgrupach pacjentów, w tym: wiek, płeć, stan sprawności, umiejscowienie guza pierwotnego, liczbę narządów objętych chorobą i czas trwania choroby przerzutowej. Zalecane jest zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego opracowaną dla bewacyzumabu. Wyniki badania AVF2107g dotyczące skuteczności leczenia podsumowane są w tabeli poniżej.

<u>AVF2107g</u>		
<u>Grupa 1</u>		<u>Grupa 2</u>
	<u>irynotekan/5FU/FA + placebo</u>	<u>irynotekan /5FU/FA + bewacyzumab^a</u>
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana czasu (w miesiącach)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29–16,99	18,46–24,18
Współczynnik ryzyka ^b		0,660
Wartość p		0,00004
Czas przeżycia bez progresji choroby		
Mediana czasu (w miesiącach)	6,2	10,6
Współczynnik ryzyka		0,54
Wartość p		< 0,0001
Całkowity współczynnik odpowiedzi		
Współczynnik	34,8	44,8
95% CI	30,2–39,6	39,9–49,8
Wartość p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi		
Mediana czasu (w miesiącach)	7,1	10,4
Zakres 25.–75. percentyl (w miesiącach)	4,7–11,8	6,7–15,0

^a 5 mg/kg co 2 tygodnie.

^b W stosunku do grupy kontrolnej.

Leczenie skojarzone z cetuksymabem

EMR 62 202–013: randomizowane badanie kliniczne u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio nieleczonych z tego powodu, w którym porównywano leczenie skojarzone cetuksymabem i irynotekanem z 5-fluorouracylem (5FU) i (lub) kwasem folinowym we wlewie (599 pacjentów) z takim samym schematem lecz bez cetuksymabu (599 pacjentów). Odsetek pacjentów z rakiem z genem KRAS typu dzikiego w populacji pacjentów, u których oceniano status KRAS wynosił 64%.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu przedstawiono w poniższej tabeli:

	Cała populacja		Populacja z genem KRAS typu dzikiego	
Punkt końcowy	Cetuksymab	FOLFIRI	Cetuksymab	FOLFIRI

	plus FOLFIRI (N=599)	(N=599)	plus FOLFIRI (N=172)	(N=176)
ORR				
% (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	
PFS				
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 5-FA/kwas folinowy we wlewie, ORR = odsetek odpowiedzi obiektywnych (pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią), PFS = okres przeżycia bez progresji choroby

Leczenie skojarzone z kapecytabiną

Zgodnie z danymi z randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (CAIRO) kapecytabinę w dawce początkowej 1000 mg/m² pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem stosowano w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy. Ośmiuset dwudziestu pacjentów randomizowano do grup otrzymujących leczenie sekwencyjne (n=410) lub leczenie skojarzone (n=410). Leczenie sekwencyjne składało się z leczenia pierwszego rzutu – kapecytabiną (1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), leczenia drugiego rzutu – irynotekaniem (350 mg/m² pc. dnia 1) oraz leczenia trzeciego rzutu – kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² dnia 1). Leczenie skojarzone składało się z leczenia pierwszego rzutu – kapecytabiną (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² dnia 1) (schemat XELIRI) oraz leczenia drugiego rzutu – kapecytabiną (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² dnia 1). Wszystkie cykle terapeutyczne podawano w odstępach trzytygodniowych. W leczeniu pierwszego rzutu mediana okresu przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia wynosiła 5,8 miesiące (95% CI; 5,1–6,2 miesiące) w przypadku monoterapii kapecytabiną i 7,8 miesiąca (95% CI; 7,0–8,3 miesiące) w przypadku schematu XELIRI (p=0,0002).

Dane z analizy okresowej wieloośrodkowego, kontrolowanego badania klinicznego II fazy (AIO KRK 0604) potwierdzają skuteczność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy. Stu piętnastu (115) pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m² dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowy okres przerwy), irynotekan (200 mg/m² w 30-minutowym wlewie dnia 1 co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg w 30–90-minutowym wlewie dnia 1 co 3 tygodnie); 118 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowy okres przerwy), oksaliplatyna (130 mg/m² w 2-godzinny wlewie dnia 1 co 3 tygodnie) i bewacyzumab (7,5 mg/kg w 30–90-minutowym wlewie dnia 1 co 3 tygodnie). Odsetek pacjentów z okresem przeżycia bez progresji choroby po 6 miesiącach w populacji zgodnej z zamiarem leczenia wynosił 80% (XELIRI plus bewacyzumab) w porównaniu z 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity odsetek odpowiedzi (całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź) wynosił 45% (XELOX plus bewacyzumab) w porównaniu z 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

W monoterapii jako leczenie drugiego rzutu przerzutowego raka jelita grubego i odbytnicy

Badania kliniczne fazy II/III z 3 tygodniowym schematem leczenia przeprowadzono w grupie ponad 980 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, u których wcześniejsza chemioterapia z udziałem 5FU okazała się nieskuteczna. Skuteczność produktu oceniano w grupie 765 pacjentów z udokumentowaną na początku badania progresją po chemioterapii z 5FU.

	Faza III					
	Irynotekan vs. leczenie podtrzymujące			Irynotekan vs. FU		
	Irynotekan n=183	Leczenie podtrzymujące n=90	Wartości p	Irynotekan n=127	5FU n=129	Wartości p
Przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach (%)	ND	ND		33,5 *	26,7	p = 0,03
Przeżycie po 12 miesiącach (%)	36,2 *	13,8	p = 0,0001	44,8 *	32,4	p = 0,0351
Mediana przeżycia (w miesiącach)	9,2 *	6,5	p = 0,0001	10,8 *	8,5	p = 0,0351

ND: Nie dotyczy

*: Różnica istotna statystycznie

W badaniach II fazy, przeprowadzonych w grupie 455 pacjentów otrzymujących irynotekan w schemacie dawkowania co 3 tygodnie, przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach wynosiło 30%, a mediana czasu przeżycia – 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 tygodni.

Dodatkowo przeprowadzono nieporównawcze badania II fazy w grupie 304 pacjentów leczonych z zastosowaniem tygodniowego schematu dawkowania. Pacjenci otrzymywali irynotekan we wlewie dożylnym trwającym 90 minut w dawce 125 mg/m² przez 4 kolejne tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy w podawaniu leku. W badaniach tych mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wynosiła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia – 10 miesięcy. Podobny profil bezpieczeństwa obserwowano podczas zastosowania cotygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową 125 mg/m², w porównaniu z 3-tygodniowym schematem dawkowania. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca przypadła na dzień 11.

W leczeniu skojarzonym z cetuksymabem po niepowodzeniu leczenia irynotekaniem:

Skuteczność stosowania irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Badaniami objęto 365 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, którego komórki wykazywały ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), u których wcześniejsze leczenie cytotoksyczne irynotekaniem zakończyło się niepowodzeniem i których ocena w skali sprawności Karnofsky'ego nie była niższa niż 60, lecz u większości była równa lub większa niż 80.

EMR 62 202–007: to randomizowane badanie miało na celu porównanie stosowania irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem (218 pacjentów) z podawaniem cetuksymabu w monoterapii (111 pacjentów).

IMCL CP02–9923: w tym jednogrupowym, otwartym badaniu oceniano leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane na podstawie ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli:

Badanie	N	ORR		DCR		PFS (w miesiącach)		OS (w miesiącach)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Mediana	95% CI	Mediana	95% CI
Cetuksymab + Irynotekan									
EMR 62 202–007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCLCP02 -9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
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, odpowiedzią częściową lub stabilizacją choroby przez co najmniej 6 tygodni), ORR = odsetek odpowiedzi obiektywnych (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową), OS = całkowity czas przeżycia, PFS = czas przeżycia bez progresji choroby.

Skuteczność stosowania irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem była większa niż skuteczność leczenia cetuksymabem w monoterapii pod względem odsetka odpowiedzi obiektywnych (ORR), odsetka kontroli choroby (DCR) i czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS). W badaniach randomizowanych nie stwierdzono wpływu wyboru rodzaju terapii na całkowity czas przeżycia (współczynnik ryzyka 0,91, $p = 0,48$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pod koniec infuzji, przy podaniu zalecanej dawki 350 mg/m² pc., średnie maksymalne stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu krwi wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, zaś średnie wartości pola pod krzywą (AUC) wynosiły odpowiednio 34 µg·h/ml i 451 ng·h/ml. W przypadku SN-38 w charakterze reguły obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych.

Dystrybucja

W badaniu I fazy prowadzonym w grupie 60 pacjentów przyjmujących lek w 30-minutowych wlewach dożylnych w dawce od 100 do 750 mg/m² pc. co trzy tygodnie objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosiła 157 l/m².

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

Metabolizm

Wyniki badań bilansu masy i metabolizmu, w których stosowano produkt leczniczy znakowany izotopem węgla ¹⁴C, wykazały, że ponad 50% dawki irynotekanu podawanego dożylnie wydala się w formie niezmienionej, 33% z kałem, głównie przez żółć, zaś 22% z moczem.

Każdy z wymienionych poniżej dwóch szlaków metabolicznych odpowiada za przekształcanie co najmniej 12% dawki:

- Hydroliza przez karboksyloesterazę do aktywnego metabolitu SN-38. SN-38 jest eliminowany głównie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany z żółcią i moczem (mniej niż 0,5% dawki irynotekanu). Glukuronid SN-38 jest prawdopodobnie następnie hydrolizowany w jelitach.

- Oksydacja z udziałem enzymów cytochromu P450 3A powoduje otwarcie zewnętrznego pierścienia piperydyny oraz utworzenie pochodnej kwasu aminopentanowego (APC) i pierwszorzędowej pochodnej aminowej (NPC) (patrz punkt 4.5).

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

Eliminacja

W badaniu I fazy prowadzonym w grupie 60 pacjentów. U 60 pacjentów przyjmujących lek w 30-minutowych wlewach dożylnych w dawce od 100 do 750 mg/m² pc. co trzy tygodnie irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji leku. Średnia wartość klirensu osocza wynosiła

15 l/h/m² Średni okres półtrwania w osoczu irynotekanu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w fazie końcowej 14,2 godziny. Metabolit SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynoszącym 13,8 godzin.

U pacjentów z bilirubinemią od 1,5 do 3 razy większą niż wartość górnej granicy normy klirens irynotekanu jest obniżony o około 40%. U tych pacjentów stosowanie irynotekanu w dawce 200 mg/m² pc prowadzi do uzyskania w osoczu stężenia produktu leczniczego porównywalnego ze stężeniem obserwowanym po podawaniu irynotekanu w dawce 350 mg/m² pc. pacjentom onkologicznym z prawidłowymi parametrami czynności wątroby.

Liniiowość lub nieliniiowość

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono wśród 148 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, leczonych w badaniach fazy II według różnych schematów dawkowania, w których stosowano różne dawki. Parametry farmakokinetyczne oszacowane w oparciu o model trójprzedziałowy były zbliżone do parametrów obserwowanych w badaniach fazy I. We wszystkich badaniach wykazano, że ekspozycja irynotekanu (CPT-11) i SN-38 zwiększa się proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11 oraz że ich farmakokinetyka nie zależy od liczby uprzednio podanych cykli leczenia oraz schematu dawkowania.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nasilenie głównych działań niepożądanych irynotekanu (np. neutropenia i biegunka) zależy od ekspozycji (wartości AUC) na lek macierzysty i jego metabolit SN-38. Zaobserwowano istotną korelację między toksycznością hematologiczną (zmniejszeniem liczby krwinek białych i maksymalnym zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych) oraz intensywnością biegunki, a wartościami AUC dla irynotekanu i metabolitu SN-38 w monoterapii.

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1:

UDP-glukuronozylotransferaza 1A1 (UGT1A1) uczestniczy w dezaktywacji metabolicznej aktywnego metabolitu irynotekanu (SN-38) do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G). Gen kodujący UGT1A1 wykazuje duży polimorfizm, co prowadzi do zmienności międzyosobniczej w zakresie zdolności metabolicznych. Jedną swoistą odmianą genu UGT1A1 obejmuje polimorfizm w regionie promotora określany mianem wariantu UGT1A1*28. Wariant ten oraz inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 (np. zespół Criglera-Najjara czy zespół Gilberta) wiążą się ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu.

Pacjenci, którzy słabo metabolizują UGT1A1 (np. homozygotyczni dla wariantów UGT1A1*28 lub *6) w wyniku akumulacji SN-38 po podaniu irynotekanu są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich

działań niepożądanych, takich jak neutropenia i biegunka. Według danych z kilku metaanaliz ryzyko jest wyższe u pacjentów otrzymujących irynotekan w dawkach $>180 \text{ mg/m}^2$ (patrz punkt 4.4).

W celu identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia ciężkiej neutropenii i biegunki można zastosować genotypowanie UGT1A1. Homozygotyczny UGT1A1*28 występuje z częstością 8-20% w populacji europejskiej, afrykańskiej, bliskowschodniej i latynoskiej. Wariant *6 jest prawie nieobecny w tych populacjach. W populacji Azji Wschodniej częstość *28/*28 wynosi około 1-4%, 3-8% dla *6/*28 i 2-6% dla *6/*6. W populacji Azji Środkowej i Południowej częstość *28/*28 wynosi około 17%, 4% dla *6/*28 i 0,2% dla *6/*6.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie mutagenne irynotekanu i SN-38 wykazano w warunkach *in vitro* w teście aberracji chromosomów na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) oraz w warunkach *in vivo* w teście mikrojaderkowym u myszy.

Niemniej jednak nie wykazano działania mutagennego tych związków w teście Ames.

U szczurów, którym podawano raz w tygodniu przez 13 tygodni maksymalną dawkę 150 mg/m^2 pc. (tj. mniej niż połowę dawki zalecanej dla człowieka), w ciągu 91 tygodni po zakończeniu leczenia nie zgłoszono wystąpienia nowotworów będących następstwem leczenia.

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym irynotekanu przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne dotyczyły układów krwiotwórczego i limfatycznego. U psów zgłoszono wystąpienie opóźnionej biegunki, związanej z zanikiem i ogniskową martwicą błony śluzowej jelit. U psów obserwowano również łysienie.

Nasilenie ww. działań zależało od podanej dawki i miało charakter odwracalny.

Rozrodczość

Irynotekan wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach mniejszych od dawki leczniczej u ludzi. U szczurów potomstwo otrzymujących irynotekan rodziców, urodzone z zaburzeniami zewnętrznymi 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

Glukoza (E 620)

Sorbitol (E 420)

Kwas (S)-mlekowy (E 270)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH) (E 524)

Kwas solny stężony (do ustalenia pH) (E 507)

Woda

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy jest gotowy do użycia i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po otwarciu worka do infuzji jego zawartość należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml roztwór do infuzji jest dostarczany w stanie jałowym w elastycznych workach z wielowarstwowego tworzywa niezawierającego PCW (NEXCEL™ M312 Film 190 micron Clear, 5-warstwowy, z folii poliolefinowej. Struktura: zewnętrzna do wewnętrznej CPET/tie/PE/tie/EPC) w ochronnym worku z folii aluminiowej. Korek worka do infuzji składa się z portu z gumy chlorobutylowej (bez lateksu) do nakłuwania; z portem używa się łącznika z poliwęglanu.

Irinotecan SUN 1,5 mg/ml roztwór do infuzji pakowany jest w tekturowe pudełka po 1, 5 lub 10 worków zawierających pojedynczą dawkę do infuzji o objętości odpowiednio 180 ml, 200 ml, 220 ml lub 240 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie do stosowania

- obliczyć dawkę i zdecydować, jakiego rozmiaru worek do infuzji produktu leczniczego Irinotecan SUN będzie potrzebny do wykonania wlewu
- sprawdzić opakowanie produktu w celu wykrycia ewentualnych uszkodzeń. Nie używać w przypadku widocznych śladów manipulacji
- nanieść na torebkę ochronną naklejkę z informacjami nt. pacjenta.

Wymowienie worka do infuzji z torebki ochronnej i kontrola worka do infuzji

- rozerwać torebkę ochronną w miejscu nacięcia. Nie stosować, jeśli torebka ochronna została uprzednio otwarta lub jest uszkodzona
- wyjąć worek do infuzji z torebki ochronnej
- używać jedynie, jeśli worek i pieczęć są nienaruszone. Przed podaniem mocno ścisnąć worek w celu sprawdzenia ewentualnych drobnych nieszczelności. W przypadku stwierdzenia nieszczelności odrzucić worek i roztwór, ponieważ mogło dojść do naruszenia jego jałowości
- produkty lecznicze do podawania pozajelitowego należy przed podaniem poddać kontroli wzrokowej w celu wykrycia obecności cząstek stałych lub przebarwień. W przypadku obecności cząstek stałych i przebarwień nie podawać.

Podawanie

- złamać plombę korka naciskając z jednej strony dłonią
- zachowując aseptyczność podłączyć jałowy zestaw do podawania
- postępować zgodnie z instrukcją dołączoną do zestawu do podawania.

Środki ostrożności

- nie stosować w połączeniach szeregowych
- nie wprowadzać dodatków do worka do infuzji
- roztwór do infuzji jest gotowy do użycia i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi
- produkt Irinotecan SUN roztwór do infuzji przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego.

Personel powinien być wyposażony w odpowiednie materiały, w szczególności fartuchy z długimi rękawami, maski ochronne, czepki, okulary ochronne, jałowe rękawice jednorazowe, serwety ochronne do zakrywania obszaru roboczego oraz worki zbiorcze na odpady.

Preparatów cytotoksycznych nie powinny obsługiwać wchodzące w skład personelu kobiety w ciąży.

W przypadku styczności produktu z oczami może dojść do ciężkiego podrażnienia. W takim wypadku należy natychmiast, dokładnie przemyć oczy. W razie utrzymywania się podrażnienia skonsultować się z lekarzem. W przypadku styczności roztworu ze skórą dokładnie przemyć zabrudzony obszar wodą. Należy zachować ostrożność w postępowaniu z wydaliniami i wymiocinami.

Usuwanie

Niezużyty produkt leczniczy lub jakiegokolwiek materiały odpadowe należy zniszczyć zgodnie z lokalnymi procedurami postępowania dotyczącymi usuwania odpadów po środkach cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25912

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02-07-2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.02.2022