

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CAMPTO, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (*Irinotecani hydrochloridum, trihydrate*), co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

Każda fiolka o pojemności 2 ml zawiera 40 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego, co odpowiada 34,66 mg irynotekanu.

Każda fiolka o pojemności 5 ml zawiera 100 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego, co odpowiada 86,65 mg irynotekanu.

Każda fiolka o pojemności 15 ml zawiera 300 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego, co odpowiada 259,95 mg irynotekanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sorbitol (E 420)

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o pojemności 2 ml zawiera 90 mg sorbitolu (E 420).

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o pojemności 5 ml zawiera 225 mg sorbitolu (E 420).

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o pojemności 15 ml zawiera 675 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt CAMPTO jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy):

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej;
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem.

Produkt CAMPTO w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego (*ang. wild-type*), którzy nie byli uprzednio leczeni z powodu raka jelita grubego z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu (patrz punkt 5.1).

Produkt CAMPTO w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym oraz bewacyzumabem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego

(okrężnicy lub odbytnicy) (patrz punkt 5.1).

Produkt CAMPTO w skojarzeniu z kapecytabiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie u dorosłych. Roztwór do infuzji należy podawać do żyły obwodowej lub głównej.

Zalecane dawkowanie

Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych)

Zalecana dawka produktu CAMPTO wynosi 350 mg/m² pc. (powierzchnia ciała) podawana raz na trzy tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut (patrz punkty 6.6 i 4.4).

Terapia wielolekowa (u pacjentów wcześniej nieleczonych)

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

- Produkt CAMPTO z 5-FU/FA w schemacie co dwa tygodnie

Zalecana dawka produktu CAMPTO wynosi 180 mg/m² pc. podawana raz na dwa tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut, po którym podaje się we wlewie dożylnym kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

- Irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną w schemacie podawania co 2 tygodnie

Zalecane jest stosowanie irynotekanu w skojarzeniu z 5-FU i leukoworyną w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. We wszystkich schematach dawkę leukoworyny należy podać bezpośrednio po podaniu irynotekanu, a 5-FU bezpośrednio po podaniu leukoworyny.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania produktu CAMPTO jednocześnie z cetuksymabem można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego opracowanej dla cetuksymabu.

Zwykle stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnim cyklu poprzedzającego schematu leczenia zawierającego irynotekan. Irynotekan nie może być podawany wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu wlewu cetuksymabu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego opracowanej dla tego produktu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania produktu CAMPTO w skojarzeniu z kapecytabiną (patrz punkt 5.1) można znaleźć w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Modyfikacje dawkowania

Produkt CAMPTO można podać po zmniejszeniu się nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 według skali toksyczności NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) i po całkowitym ustąpieniu biegunki, związanej z podawaniem leku.

Dawkę produktu CAMPTO i 5-FU można zmniejszyć w kolejnym cyklu chemioterapii, w zależności od nasilenia działań niepożądanych podczas poprzedniego cyklu leczenia.

Leczenie można opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby mogły ustąpić działania niepożądane związane z podawaniem leku.

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

- toksyczności hematologicznej - neutropenia stopnia 4., neutropenia z gorączką (neutropenia stopnia 3.- 4. i gorączka stopnia 2.- 4.), trombocytopenia i leukopenia stopnia 4.;
- toksyczności niehematologicznej (stopnia 3.- 4.).

W przypadku jednoczesnego stosowania cetuksymabu z irynotekanem, należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki cetuksymabu, zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego produktu.

W przypadku równoczesnego stosowania bewacyzumabu z produktem CAMPTO w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (CAMPTO/5-FU/FA), należy stosować się do zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania, zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

W przypadku stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z produktem CAMPTO u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m² pc. dwa razy na dobę zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego kapecytabiny. Należy również zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki w schemacie dawkowania skojarzonego, przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem CAMPTO należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji procesu nowotworowego lub znacznego nasilenia działań niepożądanych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W monoterapii: Dawkę początkową produktu CAMPTO u pacjentów ze stanem ogólnym ≤ 2 wg klasyfikacji WHO należy dostosować do stężenia bilirubiny [do chwili osiągnięcia 3-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN)]. U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50%, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), dlatego ryzyko uszkodzenia układu krwiotwórczego jest większe. W tej grupie pacjentów zaleca się wykonywanie co tydzień pełnych badań krwi obwodowej (badanie morfologii krwi z rozmazem).

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 raza większe niż GGN, zalecana dawka produktu CAMPTO wynosi 350 mg/m² pc.
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy większe niż GGN, zalecana dawka produktu CAMPTO wynosi 200 mg/m² pc.
- Pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż 3-krotna wartość GGN (patrz punkty 4.3 i 4.4), nie należy leczyć produktem CAMPTO.

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczonych produktem CAMPTO w chemioterapii skojarzonej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu CAMPTO, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Stosowanie irynotekanu nie jest zalecane u pacjentów poddawanych dializie.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych irynotekanu u pacjentów w podeszłym wieku.

W związku z częstszym występowaniem zaburzeń czynności narządów w tej grupie pacjentów, dawkę leku należy dobrać szczególnie ostrożnie. Pacjenci z tej grupy wymagają szczególnie dokładanego monitorowania (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelita grubego (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na irynotekanu chlorowodrek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Stężenie bilirubiny w surowicy ponad 3 razy większe od GGN (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku.
- Stan sprawności wg klasyfikacji WHO >2.
- Jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe przeciwwskazania dotyczące cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny zawarte są w Charakterystykach Produktu Leczniczego dotyczących tych produktów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Biorąc pod uwagę rodzaj i częstość zdarzeń niepożądanych, produkt CAMPTO może być stosowany jedynie wtedy, gdy przewidywane korzyści z leczenia przeważają nad możliwym ryzykiem terapeutycznym w niżej wymienionych przypadkach:

- u pacjentów, u których występuje ryzyko powikłań, zwłaszcza u osób klasyfikowanych w stopniu 2. skali sprawności WHO.
- w rzadkich przypadkach, gdy można podejrzewać, że pacjenci nie będą w stanie przestrzegać zaleceń dotyczących postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego i długotrwałego leczenia przeciwbiegunkowego w połączeniu z przyjmowaniem dużych ilości płynów w razie późnej biegunki). W przypadku tych pacjentów zaleca się ścisły nadzór szpitalny.

Produkt CAMPTO w monoterapii stosuje się zwykle w schemacie leczenia co trzy tygodnie, jednakże u pacjentów, u których konieczna jest dokładniejsza obserwacja lub u szczególnie narażonych na ryzyko ciężkiej neutropenii, można rozważyć podawanie leku w schemacie dawkowania co tydzień (patrz punkt 5).

Późna biegunka

Przedłużanie się późnej biegunki (występującej później niż 8 godzin po podaniu irynotekanu) może prowadzić do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych lub posocznicy, co może stanowić zagrożenie życia.

Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia biegunki po ponad 24 godzinach od podania produktu CAMPTO lub w dowolnym momencie przed rozpoczęciem kolejnego kursu terapii. W monoterapii pierwszy płynny stolec występował przeciętnie w 5. dniu po infuzji produktu CAMPTO. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu biegunki i szybko rozpocząć jej leczenie.

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

Należy kontrolować stan pacjentów w wieku ≥ 65 lat w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wczesnej biegunki w tej grupie pacjentów. W powiązaniu z biegunką wywołaną przez irynotekan obserwowano owrzodzenie okrężnicy, czasami z towarzyszącym krwawieniem.

Po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć picie dużych ilości napojów zawierających sole mineralne i natychmiast zastosować odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. Pacjent powinien otrzymać szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia przeciwbiegunkowego od lekarza podającego produkt CAMPTO. 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 obecnie leczenie przeciwbiegunkowe polega na podawaniu dużych dawek loperamidu (pierwsza dawka 4 mg, a następnie 2 mg co 2 godziny). W ciągu nocy, pacjenci mogą stosować 4 mg loperamidu co 4 godziny. Leczenie takie należy kontynuować przez 12 godzin po ostatnim wystąpieniu płynnego stolca. W żadnym razie nie może ono być jednak stosowane dłużej niż przez 48 godzin z uwagi na niebezpieczeństwo niedrożności porażennej jelit, ani krócej niż przez 12 godzin. Oprócz leczenia przeciwbiegunkowego stosuje się profilaktycznie antybiotyki o szerokim zakresie działania, zwłaszcza w tych przypadkach, kiedy występuje biegunka i ciężka neutropenia (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$).

Pacjent powinien być poddany leczeniu szpitalnemu (poza antybiotykoterapią), gdy:

- biegunce towarzyszy gorączka,
- wystąpiła ciężka biegunka (jeśli konieczne jest dożylne uzupełnianie płynów),
- wystąpiły wymioty powiązane z późną biegunką,
- biegunka utrzymuje się po 48 godzinach leczenia dużymi dawkami loperamidu.

Po podaniu pierwszej dawki produktu, podanie kolejnych dawek chemioterapii należy opóźnić do powrotu prawidłowej czynności przewodu pokarmowego. Stan bez biegunki powinien utrzymywać się przez co najmniej 24 h bez konieczności podawania leków przeciwbiegunkowych. W przypadku wystąpienia biegunki stopnia 2., 3. lub 4. według NCI, w danym cyklu należy zmniejszyć kolejne dawki irynotekanu.

Nie należy podawać loperamidu profilaktycznie, nawet pacjentom, u których późne biegunki występowały w czasie poprzednich kursów leczenia irynotekanem.

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

Układ krwiotwórczy

Produkt CAMPTO powoduje neutropenię, małopłytkowość, leukopenię i niedokrwistość; wszystkie z powyższych mogą być ciężkie, w związku z czym nie należy podawać produktu pacjentom z ciężką niewydolnością szpiku kostnego.

W badaniach klinicznych częstość występowania neutropenii stopnia 3. i 4. według NCI CTC była istotnie wyższa u pacjentów, u których wcześniej stosowano radioterapię miednicy/jamy brzusznej, niż u osób, u których nie stosowano takiej radioterapii. Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub 4. w trakcie pierwszego cyklu leczenia było także istotnie wyższe u pacjentów z wyjściowym stężeniem bilirubiny wynoszącym co najmniej 1,0 mg/dl, w porównaniu z osobami, u których stężenie bilirubiny było niższe od 1,0 mg/dl.

W trakcie leczenia produktem CAMPTO zaleca się wykonywanie co tydzień kontrolnego badania morfologii krwi z rozmazem. Pacjenci powinni zdawać sobie sprawę z zagrożeń związanych z neutropenią oraz związanego z tym znaczenia gorączki.

Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, zaleca się zmniejszenie dawki leku w kolejnym kursie chemioterapii (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką biegunką ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej jest zwiększone.

U pacjentów tych należy wykonać badanie morfologii krwi obwodowej.

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1, np. pacjenci z zespołem Gilberta (np. z homozygotycznymi wariantami UGT1A1*28 lub *6) są narażeni na większe ryzyko ciężkiej neutropenii i biegunki w przypadku leczenia irynotekanem, a ryzyko to zwiększa się wraz z wielkością dawki.

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).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych zaburzenia dotyczące aktywności enzymów wątrobowych stopnia 3. i 4. według NCI CTC obserwowano u mniej niż 10% pacjentów. Te zdarzenia typowo występują u pacjentów z potwierdzonymi przerzutami do wątroby i nie są jednoznacznie związane z podawaniem irynotekanu.

Badania czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia irynotekanem i przed każdym cyklem chemioterapii.

Nudności i wymioty

Co najmniej 30 minut przed każdym podaniem produktu CAMPTO zalecane jest profilaktyczne stosowanie środków przeciwwymiotnych. Po podaniu irynotekanu często obserwowano nudności i wymioty. Pacjentów, u których wystąpią łącznie wymioty i późna biegunka, należy jak najszybciej hospitalizować.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (określanego jako wczesna biegunka i różne inne objawy podmiotowe i przedmiotowe, takie jak nieżyt nosa, zwiększone ślinienie, łzawienie, zwężenie źrenic, zaczerwienienie, bradykardia, pocenie się oraz nadmiernie nasilona perystaltyka jelit, która może powodować skurcze brzucha i wczesną biegunkę (tj. biegunkę zwykle występującą w trakcie podawania irynotekanu lub w ciągu 8 godzin po jego podaniu), należy podskórnie podać siarczan atropiny (w dawce 0,25 mg), jeżeli nie ma ku temu klinicznych przeciwwskazań (patrz punkt 4.8).

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

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów chorych na astmę. U pacjentów, u których występował wcześniej ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zalecane jest profilaktyczne stosowanie siarczanu atropiny podczas podawania kolejnych dawek produktu CAMPTO.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas leczenia irynotekanem niezbyt często może wystąpić śródmiąższowe zapalenie płuc manifestujące się jako zmiany naciekowe w płucach. Śródmiąższowe zapalenie płuc może prowadzić do śmierci. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc są:

stosowanie leków pneumotoksycznych, radioterapia oraz podawanie czynnika stymulującego rozwój kolonii (CSF, ang. *colony stimulating factor*). Pacjentów z czynnikami ryzyka należy przed leczeniem oraz podczas leczenia irynotekanem uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ze strony układu oddechowego.

Obserwowano duszność stopnia 3. lub 4. według NCI CTC. Stopień, w jakim zajęcie płuc przez proces nowotworowy lub inna wcześniej występująca choroba płuc mogły przyczynić się do występującej duszności, jest nieznany. We wczesnych badaniach japońskich, u niewielkiego odsetka pacjentów chorych na raka płuc obserwowano zespół płucny, obejmujący duszność, gorączkę i siateczkowo-guzkowe zmiany w zdjęciu rentgenowskim płuc, który potencjalnie stanowił zagrożenie życia. Stopień, w jakim irynotekan mógł przyczynić się do wystąpienia tych początkowych objawów jest trudny do oceny ze względu na nowotwór płuc oraz wcześniej występujące choroby płuc, inne niż nowotwór, które obserwowano u tych pacjentów.

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 zapalenia. W przypadku wystąpienia wynaczynienia produktu zalecane jest przepłukanie miejsca wynaczynienia i przyłożenie lodu.

Reakcje nadwrażliwości

Odnotowano reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne i (lub) rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia neurologiczne

Obserwowano zawroty głowy, które czasami mogą być objawem hipotonii ortostatycznej u odwodnionych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności biologicznych organizmu, a w szczególności wątroby, u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność planując dawkę produktu CAMPTO przewidzianą do podania (patrz punkt 4.2).

Przewlekłe zapalne choroby jelit i (lub) niedrożność jelit

Nie wolno podawać produktu CAMPTO do czasu ustąpienia niedrożności jelit (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Obserwowano wzrost stężenia kreatyniny lub azotu mocznikowego w osoczu. Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek. Te zdarzenia zazwyczaj przypisywano powikłaniom zakażeń lub odwodnieniu związanemu z nudnościami, wymiotami lub biegunką. Odnotowano także rzadkie przypadki zaburzeń czynności nerek, spowodowane zespołem rozpadu guza.

Nie przeprowadzono badań w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Radioterapia

U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali radioterapię miednicy i (lub) jamy brzusznej istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia mielosupresji po podaniu irynotekanu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia irynotekanem pacjentów, którzy wcześniej otrzymali dużą dawkę radioterapii lub radioterapię dużych powierzchni ciała (np. radioterapia > 25% szpiku kostnego oraz w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia irynotekanem). U tych pacjentów może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia serca

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

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.

Efekt immunosupresyjny, zwiększona podatność na zakażenia i uogólnioną reakcję alergiczną

Podanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek (np. szczepionki przeciwko żółtej febrze) pacjentom z zaburzoną odpornością w wyniku stosowania chemioterapeutyków, w tym irynotekanu, może prowadzić do wystąpienia poważnych zakażeń i uogólnionej reakcji alergiczej, mogących prowadzić do zgonu. Jednoczesne stosowanie tych szczepionek jest przeciwwskazane zarówno podczas leczenia irynotekanem, jak i przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Można podawać szczepionki zawierające martwe lub inaktywowane organizmy, jednakże odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

Inne

Pacjenci otrzymujący irynotekan powinni stosować antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu.

Należy unikać jednoczesnego podawania irynotekanu z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazolem) i produktami silnie indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, dziurawcem, apalutamidem), gdyż produkty te mogą zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.5).

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (patrz punkt 2). Sorbitol jest źródłem fruktozy. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z objawami dziedzicznej nietolerancji fruktozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad.

Sód

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

Produkt może być rozcieńczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4)

Należy przedsięwziąć środki ostrożności u pacjentów stosujących jednocześnie leki należące do inhibitorów cytochromu P-450 3A4 (np. ketokonazol) lub indukujące cytochrom P-450 3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina lub apalutamid). Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z lekami hamującymi lub indukującymi ten szlak metaboliczny, ponieważ może to zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4 i (lub) UGT1A1

Irynotekan i jego czynny metabolit SN-38 są metabolizowane przez izoenzym ludzkiego cytochromu P-450 3A4 (CYP3A4) oraz transferazę urydynowo-difosfoglukuronianową 1A1 (UGT1A1) (patrz punkt 5.2). Jednoczesne podawanie irynotekanu z inhibitorami CYP3A4 i (lub) UGT1A1 może powodować zwiększenie układowej ekspozycji na irynotekan i jego aktywny metabolit SN-38. Należy

wziąć to pod uwagę podczas podawania irynotekanu z tymi lekami.

Ketokonazol

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

Siarczan atazanawiru

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

Induktory CYP3A4

Leki przeciwdrgawkowe

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych, indukujących cytochrom CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina), osłabia działanie irynotekanu, metabolitu irynotekanu SN-38 i glukuronidu SN-38 oraz zmniejsza efekt farmakodynamiczny. Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych powodował zmniejszenie AUC SN-38 i glukuronidu SN-38 o ponad 50%. Dodatkowo, indukcja enzymów cytochromu P-450 3A wpływała na nasilenie procesu glukuronidacji oraz wydzielania z żółcią. Procesy te mogą odgrywać rolę w osłabieniu działania irynotekanu oraz jego metabolitów.

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Ziele dziurawca

Ziele dziurawca zwyczajnego: zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu, SN-38, w osoczu. W małym badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym stosowano jednocześnie irynotekan w dawce 350 mg/m² pc. oraz dziurawiec (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie o 42% stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w surowicy. Dlatego nie należy stosować jednocześnie irynotekanu z ziołem dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.3).

Żywe atenuowane szczepionki

Żywe atenuowane szczepionki (np. szczepionka przeciwko żółtej febrze): ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń i uogólnionej reakcji alergicznej na szczepionki, która może prowadzić do zgonu. Jednoczesne stosowanie tych szczepionek jest przeciwwskazane zarówno podczas leczenia irynotekaniem, jak i przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Można podawać szczepionki zabite lub inaktywowane, jednak odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

Inne połączenia

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

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

5-FU/FA

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

Leki przeciwnowotworowe (w tym flucytozyna będąca prekursorem leku metabolizowanym do 5-fluorouracylu)

Działania niepożądane irynotekanu, na przykład mielosupresja i biegunka, mogą być nasilane przez

inne przeciwnowotworowe produkty lecznicze o podobnym profilu działań niepożądanych.

Deksametazon

U pacjentów otrzymujących irynotekan odnotowano limfocytopenię. Istnieje możliwość, że stosowanie deksametazonu jako profilaktyki przeciwwymiotnej mogło zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia limfocytopenii. Implikacje kliniczne limfocytopenii mają wątpliwe znaczenie. Limfocytopenii nie przypisywano żadnych specyficznych powikłań.

U pacjentów z cukrzycą w wywiadzie lub cechami nietolerancji glukozy przed podaniem irynotekanu obserwowano hiperglikemię. Istnieje możliwość, że u niektórych pacjentów stosowanie deksametazonu jako profilaktyki przeciwwymiotnej mogło przyczynić się do wystąpienia hiperglikemii.

Leki przeczyszczające

Należy oczekiwać, że stosowanie leków przeczyszczających w trakcie leczenia irynotekanem zwiększy częstość występowania lub nasilenie biegunki.

Leki moczopędne

Irynotekan może powodować odwodnienie wtórne do wymiotów i (lub) biegunki. Lekarz może zdecydować o wstrzymaniu podawania leków moczopędnych w trakcie leczenia irynotekanem i w okresie wymiotów lub biegunki.

Cetuksymab

Nie ma dowodów na to, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu i odwrotnie.

Bewacyzumab

Wyniki dedykowanego badania interakcji leków nie wykazały znaczącego wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę irynotekanu i jego czynnego metabolitu SN-38.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania irynotekanu u kobiet w okresie ciąży. U królików i szczurów udowodniono embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne działanie irynotekanu. Produkt CAMPTO nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, ponieważ może powodować uszkodzenie płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny rozpoczynać leczenia irynotekanem, dopóki nie zostanie wykluczona ciąża. Należy unikać zajścia w ciążę, jeśli którykolwiek z partnerów otrzymuje irynotekan.

Ze względu na potencjalne działanie genotoksyczne, należy poinformować pacjentki w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcyjnej w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki irynotekanu. W razie zajścia w ciążę powinny one niezwłocznie zawiadomić o tym lekarza prowadzącego leczenie irynotekanem.

Ze względu na potencjalne działanie genotoksyczne, należy poinformować pacjentów posiadających partnerki w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki irynotekanu.

Karmienie piersią

Dostępne dane ograniczone są tylko do jednej pacjentki. Irynotekan i jego aktywny metabolit SN-38 zostały wykryte w mleku jednej pacjentki w okresie laktacji. Wpływ na noworodki / niemowlęta jest nieznany. Dlatego, z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią zaleca się, aby nie karmić piersią podczas leczenia irynotekanem.

W badaniach prowadzonych na samicach szczurów otrzymujących znakowany ^{14}C irynotekan,

stwierdzono jego przenikanie do mleka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ irynotekanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn nie był badany. Jednakże pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i zaburzeń widzenia w ciągu 24 godzin od podania irynotekanu oraz przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługą maszyn w razie rozwinięcia się tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Działania niepożądane zebrano z badań prowadzonych w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. 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 okrężnicy i odbytnicy.

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

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę irynotekanu. Neutropenia jest odwracalna i nie kumuluje się. Nadir występuje po 8 dniach (mediana), bez względu na to, czy produkt był stosowany w monoterapii, czy w terapii skojarzonej.

Bardzo często obserwowano ciężką, przemijającą postać ostrego zespołu cholinergicznego. Główne objawy to wczesna biegunka oraz ból brzucha, pocenie się, zwężenie źrenic i zwiększone ślinienie występujące w trakcie podawania irynotekanu lub w ciągu 24 godzin po jego podaniu. Objawy ustępowały po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Monoterapia

Następujące działania niepożądane, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem produktu CAMPTO, pochodzą z badań grupy 765 pacjentów otrzymujących produkt CAMPTO w zalecanej dawce 350 mg/m² pc. w monoterapii. W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

Częstość występowania została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

Działania niepożądane zgłaszane po podaniu produktu CAMPTO w monoterapii (350 mg/m² pc. w schemacie co 3 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
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	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej
	Bardzo często	Gorączka
	Bardzo często	Astenia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
	Często	Zwiększona aktywność transaminaz (AlAT i AspAT)
	Często	Zwiększone stężenie bilirubiny
	Często	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej

Opis wybranych działań niepożądanych (monoterapia)

Ciężka biegunka była obserwowana u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania z biegunką. Z możliwych do oceny cykli, w 14% wystąpiła ciężka biegunka. Czas do wystąpienia (mediana) pierwszego luźnego stolca to 5. dzień po wlewie CAMPTO.

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

Zaparcia obserwowano u mniej niż 10% pacjentów.

Neutropenia była obserwowana u 78,7% pacjentów i miała ciężki przebieg (liczba neutrofilów <500 komórek/ mm^3) u 22,6% pacjentów. Z możliwych do oceny cykli, w 18% liczba neutrofilów wynosiła poniżej 1000 komórek/ mm^3 , w tym w 7,6% liczba neutrofilów wynosiła <500 komórek/ mm^3 . Całkowity powrót do stanu wyjściowego następował zazwyczaj do dnia 22.

Gorączka z ciężką neutropenią była zgłaszana u 6,2% pacjentów w 1,7% cykli. Epizody infekcji wystąpiły u około 10,3% pacjentów (2,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 5,3% pacjentów; w 2 przypadkach prowadziły do zgonu.

Niedokrwistość była zgłaszana u 58,7% pacjentów (8% z hemoglobina <8 g/dl i 0,9% z hemoglobina $<6,5$ g/dl).

Malopłytkowość ($<100\ 000$ komórek/ mm^3) była obserwowana u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli z 0,9% z liczbą płytek krwi $\leq 50\ 000$ komórek/ mm^3 i w 0,2% cykli. Prawie wszyscy pacjenci wrócili do zdrowia do dnia 22.

Ostry zespół cholinergiczny

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów leczonych w monoterapii.

Astenia miała ciężki przebieg u mniej niż 10% pacjentów leczonych w monoterapii. Związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony. Gorączka bez infekcji i bez jednoczesnej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 12% pacjentów leczonych w monoterapii.

Badania diagnostyczne

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

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

Terapia skojarzona

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie dotyczą irynotekanu.

Brak dowodu, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie. Przy stosowaniu irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem dodatkowo opisywane działania niepożądane były działaniami, których należało się spodziewać po cetuksymabie (takie jak wysypka trądzikowa, 88%). W związku z tym, w przypadku skojarzonego stosowania irynotekanu i cetuksymabu, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego cetuksymabu.

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

Działania niepożądane 3. i 4. stopnia zgłaszane u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem oprócz tych, które obserwowano u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii lub obserwowane z większą częstością w porównaniu do kapecytabiny w monoterapii, obejmują: *częste działania niepożądane 3. i 4. stopnia*: neutropenia, zakrzepica i (lub) zator, nadciśnienie tętnicze oraz niedokrwienie i (lub) zawał mięśnia sercowego. Pełne informacje o działaniach niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu można znaleźć w Charakterystykach Produktów Leczniczych odpowiednio dla kapecytabiny i bewacyzumabu.

Głównym istotnym zagrożeniem związanym z dodaniem bewacyzumabu do bolusa CAMPTO/5FU/FA było nadciśnienie stopnia 3. Dodatkowo obserwowano niewielki wzrost częstości występowania biegunki i leukopenii stopnia 3. lub 4. u pacjentów otrzymujących ten schemat chemioterapii, w porównaniu z samym skojarzeniem CAMPTO/5FU/FA w bolusie. Dodatkowe informacje dotyczące działań niepożądanych skojarzenia irynotekanu z bewacyzumabem można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

W badaniach prowadzonych w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, CAMPTO był podawany w skojarzeniu z 5-FU i FA.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że działania niepożądane z badań klinicznych występujące bardzo często to działania niepożądane stopnia 3. i 4. NCI, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem produktu CAMPTO; dotyczyły one zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit, oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej wg klasyfikacji MedDRA.

Następujące działania niepożądane, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem produktu CAMPTO, pochodzą z badań grupy 145 pacjentów leczonych produktem CAMPTO w terapii skojarzonej z 5-FU/FA, w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m² pc.

Działania niepożądane zgłaszane po podaniu produktu CAMPTO w terapii skojarzonej (180 mg/m² pc. w schemacie co 2 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
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	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej
	Bardzo często	Astenia
	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferaz (ALAT i AspAT)
	Bardzo często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi
	Bardzo często	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej

Opis wybranych działań niepożądanych (terapia skojarzona)

Ciężka biegunka była obserwowana u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania z biegunką. Z możliwych do oceny cykli, w 3,9% wystąpiła ciężka biegunka.

Zaobserwowano mniejszy odsetek wystąpienia ciężkich **nudności i wymiotów** (u odpowiednio 2,1% i 2,8% pacjentów).

Zaparcia związane z podawaniem CAMPTO i loperamidu obserwowano u 3,4% pacjentów.

Neutropenia była obserwowana u 82,5% pacjentów i miała ciężki przebieg (liczba neutrofili <500 komórek/mm³) u 9,8% pacjentów. Z możliwych do oceny cykli, w 67,3% liczba neutrofili wynosiła poniżej 1000 komórek/mm³, w tym w 2,7% liczba neutrofili wynosiła poniżej 500 komórek/mm³. W ciągu 7-8 dni następował całkowity powrót do stanu wyjściowego.

Gorączka z ciężką neutropenią była zgłaszana u 3,4% pacjentów w 0,9% cykli. Infekcje wystąpiły u około 2% pacjentów (0,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli); w 1 przypadku nastąpił zgon.

Niedokrwistość była zgłaszana u 97,2% pacjentów (2,1% z hemoglobina <8 g/dl).

Małopłytkowość ($<100\ 000$ komórek/mm³) była obserwowana u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli. Nie obserwowano przypadków ciężkiej małopłytkowości ($<50\ 000$ komórek/mm³).

Ostry zespół cholinergiczny

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 1,4% pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

Astenia miała ciężki przebieg u 6,2% pacjentów leczonych terapią skojarzoną. Związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Gorączka bez infekcji i bez jednoczesnej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 6,2% pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

Badania diagnostyczne

U odpowiednio 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów obserwowano przemijające zwiększenie stężenia (stopnia 1. i 2.) SGPT, SGOT, fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy krwi przy braku postępujących przerzutów do wątroby. Przemijające zwiększenie stężenia stopnia 3. w surowicy obserwowano odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1%. Nie obserwowano przypadków o 4. stopniu ciężkości. Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy zgłaszano bardzo rzadko.

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

Inne działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, w których produkt CAMPTO był podawany w schemacie tygodniowym

Następujące dodatkowe działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego zgłaszano w badaniach klinicznych irynotekanu: ból, posocznica, zaburzenia odbytnicy, 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 dolnych kończyn, zator tętnicy

płucnej, zapalenie zakrzepowe żył, zakrzepica i nagła śmierć) (patrz punkt 4.4).

Monitorowanie po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	• rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, jeden z przypadków został udokumentowany bakteriologicznie (<i>Clostridium difficile</i>); • posocznica; • zakażenia grzybicze^a; • zakażenia wirusowe^b
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	• obwodowa małopłytkowość z przeciwciałami skierowanymi przeciwko płytkom krwi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	• odwodnienie (z powodu biegunki i wymiotów); • hipowolemia
Zaburzenia układu immunologicznego	• reakcje nadwrażliwości; • reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	• przemijające zaburzenia mowy, w niektórych przypadkach związane z zespołem cholinergicznym obserwowanym podczas lub w krótkim okresie po infuzji irynotekanu; • parestezje
Zaburzenia serca	• nadciśnienie tętnicze (podczas lub po infuzji); • zapaść krążeniowa
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 okrężnicy; w niektórych przypadkach powikłane owrzodzeniem, krwawieniem, niedrożnością jelit lub zakażeniem; • zapalenie kątnicy; • niedokrwienne zapalenie okrężnicy; • wrzodziejące zapalenie okrężnicy; • krwawienie z przewodu pokarmowego; • zwiększona aktywność enzymów trzustki przebiegająca z objawami i bez objawów; • perforacja jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	• stłuszczeniowe zapalenie wątroby; • stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	• reakcje skórne

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wlewu
Badania diagnostyczne	- zwiększenie aktywności amylazy we krwi; - 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 były bardzo rzadko zgłaszane
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 naczyniowe	nadciśnienie tętnicze

^anp. zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, aspergiloza oskrzelowo-płucna, grzybica ogólnoustrojowa

^b np. półpasiec, grypa, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego

Opis wybranych działań niepożądanych (po wprowadzeniu produktu do obrotu)

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

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Pacjentom z różnymi nowotworami podawano pojedyncze dawki irynotekanu (do 750 mg/m²). Działania niepożądane występujące u tych pacjentów były podobne do zdarzeń odnotowanych przy stosowaniu produktu w zalecanych dawkach i schematach podawania.

Opisano przypadki przedawkowania produktu CAMPTO po podaniu dawek 2 razy większych od zalecanej dawki leczniczej. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znane antidotum. W razie przedawkowania należy zapobiegać odwodnieniu związanemu z biegunką oraz rozpocząć leczenie antybiotykami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytostatyczne, inhibitory topoizomerazy I, kod ATC: L01CE02.

Dane doświadczalne

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

In vitro, irynotekan i SN-38 nie są w znaczący sposób rozpoznawane przez glikoproteinę P^{MDR} (odpowiedzialną za oporność wielolekową komórek nowotworowych) i wykazują działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych odpornych na dokсорubicynę i winblastynę.

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

Dane kliniczne

Irynotekan stosowany w terapii skojarzonej w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego

Irynotekan stosowany w leczeniu skojarzonym z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem

Badanie kliniczne III fazy przeprowadzono w grupie wcześniej nieleczonych 385 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, którzy otrzymali produkt CAMPTO w dwutygodniowym albo tygodniowym schemacie dawkowania (patrz punkt 4.2). W schemacie co dwa tygodnie podawano:

- dzień 1. - produkt CAMPTO w dawce 180 mg/m² pc. (raz na 2 tygodnie), potem kwas folinowy w dawce 200 mg/m² pc. w 2-godzinny wlewie dożylnym i 5-fluorouracyl w dawce 400 mg/m² pc. w szybkim wlewie dożylnym (bolus), a następnie w dawce 600 mg/m² pc. w 22-godzinny wlewie dożylnym,
- dzień 2. - kwas folinowy i 5-fluorouracyl w tych samych dawkach oraz wg tego samego schematu dawkowania, jak w 1. dniu.

W schemacie tygodniowym podawano w ciągu 6 tygodni produkt CAMPTO w dawce 80 mg/m² pc., następnie kwas folinowy w dawce 500 mg/m² pc. w 2-godzinny wlewie dożylnym i później 5-fluorouracyl w dawce 2300 mg/m² pc. w 24-godzinny wlewie dożylnym.

Skuteczność produktu CAMPTO stosowanego w chemioterapii wielolekowej w dwóch podanych wyżej schematach dawkowania, oceniano w grupie 198 pacjentów.

Chemioterapia wielolekowa (n=198)		Schemat 1 tygodniowy (n=50)		Schemat 2 tygodniowy (n=148)	
CAMPTO + 5-FU/FA	5-FU/FA	CAMPTO + 5-FU/FA	5FU/FA	CAMPTO + 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 (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		0,043		NS	
Mediana czasu odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby (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=0,014		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	

5-FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NS: statystycznie nieznamienny

*: w populacji pacjentów leczonych zgodnie z protokołem badania klinicznego (analiza *per protocol*)

W tygodniowym schemacie chemioterapii, częstość ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych produktem CAMPTO w skojarzeniu z 5-FU/FA oraz 25,6% u pacjentów leczonych 5-FU/FA w monoterapii. Częstość występowania ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów < 500 komórek/mm³) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych produktem CAMPTO w skojarzeniu z 5-FU/FA i 2,4% pacjentów leczonych 5-FU/FA w monoterapii.

Poza tym, mediana czasu do pogorszenia się ogólnego stanu pacjenta była statystycznie znacząco dłuższa w przypadku podawania produktu CAMPTO w chemioterapii wielolekowej, w porównaniu z leczeniem 5-FU/FA (p=0,046).

Jakość życia pacjentów w badaniach klinicznych III fazy oceniano wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W grupach chorych leczonych produktem CAMPTO pogorszenie się ogólnego stanu pacjenta występowało zwykle później. Ogólny stan zdrowia w stosunku do jakości życia (Global Health Status/Quality of Life) był nieznacznie lepszy w grupie leczonej produktem CAMPTO w chemioterapii skojarzonej, chociaż w stopniu nieznaczącym statystycznie, co wskazuje, że skuteczne leczenie skojarzone z zastosowaniem produktu CAMPTO nie musi wpływać na jakość życia.

Irynotekan stosowany w leczeniu skojarzonym z cetuksymabem

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

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

	Ogólna 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 (ang. Confidence Interval)=przedział ufności, FOLFIRI=irynotekan plus 5-FA/FA we wlewie, ORR (ang. Objective Response Rate)=odsetek odpowiedzi objektywnych (pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią), PFS (ang. Progression Free Survival)=okres przeżycia bez progresji choroby

Irynotekan stosowany w leczeniu skojarzonym z cetuksymabem po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu

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

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

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

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

Badanie	Liczba chorych	Odsetek odpowiedzi objektywnych (ORR)		Odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną (DCR)		Przeżycie bez progresji choroby (PFS) (miesiące)		Całkowity czas przeżycia (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
IMCLCP 02-9923	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 (ang. Disease Control Rate) = odsetek pacjentów z chorobą kontrolowaną (pacjenci z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub stabilizacją choroby przez okres co najmniej 6 tygodni), ORR= odsetek odpowiedzi objektywnych (pacjenci z całkowitą odpowiedzią lub częściową odpowiedzią), OS (ang. Overall Survival) = całkowity czas przeżycia, PFS= przeżycie bez progresji choroby

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

Irynotekan stosowany w leczeniu skojarzonym z bewacyzumabem

W aktywnie kontrolowanym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślepą próbą oceniano bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekaniem, 5-fluorouracylem i kwasem folinowym jako leczenie pierwszego rzutu w rozsianym raku okrężnicy i odbytnicy (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do skojarzenia irynotekanu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia. Korzyść kliniczna, wyrażona czasem całkowitego przeżycia, była widoczna we wszystkich zdefiniowanych uprzednio podgrupach pacjentów, włączając te zdefiniowane w oparciu o wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację guza pierwotnego, liczbę zajętych narządów i czas trwania uogólnionej fazy procesu nowotworowego. Dane dostępne są także w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu. Wyniki skuteczności leczenia uzyskane w badaniu AVF2107g podsumowano w poniższej tabeli.

	AVF2107g	
	Grupa 1 CAMPTO/5FU/FA + Placebo	Grupa 2 CAMPTO/5FU/FA + Avastin^a
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności (CI)	14,29–16,99	18,46–24,18
Ryzyko względne ^b		0,660
Wartość p		0,00004
Czas przeżycia bez progresji choroby		
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	6,2	10,6
Ryzyko względne		0,54
Wartość p		0,0001
Całkowity odsetek odpowiedzi		
Odsetek (%)	34,8	44,8
95% przedział ufności (CI)	30,2–39,6	39,9–49,8
Wartość p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi		
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)	7,1	10,4
25–75 percentyl (miesiące)	4,7–11,8	6,7–15,0

^a 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

^b W stosunku do grupy kontrolnej.

Irynotekan stosowany w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (CAIRO) potwierdzają skuteczność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m² pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego. Ośmiuset dwudziestu pacjentów randomizowano do grup otrzymujących leczenie sekwencyjne (n=410) lub leczenie skojarzone (n=410). Leczenie sekwencyjne składało się z leczenia pierwszego rzutu kapecytabiną (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 pc. dnia

1.). Leczenie skojarzone składało się z leczenia pierwszego rzutu kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² pc. dnia 1.) (schemat XELIRI) oraz leczenia drugiego rzutu kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. dnia 1.). Wszystkie cykle terapeutyczne podawano w odstępach 3-tygodniowych. W leczeniu pierwszego rzutu mediana okresu przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat) wynosiła 5,8 miesięcy (95% CI; 5,1–6,2 miesięcy) w przypadku monoterapii kapecytabiną i 7,8 miesiąca (95% CI; 7,0–8,3 miesięcy) 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 rakiem jelita grubego z przerzutami. Stu piętnastu pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowy okres przerwy), irynotekan (200 mg/m² pc. w 30-minutowym wlewie dnia 1. co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30–90-minutowym wlewie dnia 1. co 3 tygodnie); łącznie 118 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowy okres przerwy), oksaliplatyna (130 mg/m² pc. w 2-godzinym wlewie dnia 1. co 3 tygodnie) i bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30–90-minutowym wlewie dnia 1. co 3 tygodnie). Odsetek pacjentów z okresem przeżycia bez progresji choroby po 6 miesiącach w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat) wynosił 80% (XELIRI plus bewacyzumab) w porównaniu z 74% (XELOX plus bewacyzumab). Odsetek odpowiedzi ogółem (całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź) wynosił 45% (XELOX plus bewacyzumab) w porównaniu z 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

Irynotekan stosowany w monoterapii w leczeniu drugiego rzutu rozsiaanej postaci raka jelita grubego

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

	Faza III					
	CAMPTO vs. leczenie podtrzymujące			CAMPTO vs. 5-FU		
	CAMPTO n=183	Leczenie podtrzymujące n=90	Wartość p	CAMPTO n=127	5-FU n=129	Wartość p
Przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach (%)	Nie dotyczy	Nie dotyczy		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

*: Różnica statystycznie znamionna
vs. - w porównaniu z

W badaniach II fazy, przeprowadzonych w grupie 455 pacjentów otrzymujących produkt CAMPTO w 3-tygodniowym schemacie chemioterapii, przeżycie bez progresji choroby wynosiło 30% po 6

miesiącach leczenia, a mediana czasu przeżycia – 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 tygodni.

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

Dane farmakokinetyczno - farmakodynamiczne

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U 60 pacjentów w trakcie badań I fazy stosowano następujący schemat dawkowania: dawki od 100 do 750 mg/m² pc. podawane w 30-minutowych wlewach dożylnych, powtarzanych co trzy tygodnie. Irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji z osocza. Średnia wartość klirensu osoczkowego wynosiła 15 l/h/m², a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) była względnie duża i wynosiła 157 l/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 wynoszącym 13,8 godzin. Średnie stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu, osiągnęte pod koniec wlewu zalecanej dawki 350 mg/m² pc., wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) odpowiednio 34 µg·h/ml i 451 ng·h/ml. Dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono w badaniach klinicznych II fazy w grupie 148 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, leczonych wg różnych schematów dawkowania i różnymi dawkami leku.

Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu trójkompartamentowego były zbliżone do parametrów stwierdzanych w badaniach klinicznych I fazy. We wszystkich badaniach wykazano, że stężenia w osoczu irynotekanu (CPT-11) i jego metabolitu SN-38 zwiększają się proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11 oraz że parametry farmakokinetyczne CPT-11 i SN-38 są niezależne od liczby uprzednio podanych kursów chemioterapii oraz od schematu dawkowania.

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

Wyniki badań metabolicznych, w których stosowano irynotekan znakowany węglem radioaktywnym ¹⁴C wykazały, że ponad 50% dawki leku podanego dożylnie wydala się w postaci niezmienionej, 33% jest eliminowane z kałem (w żółci), a 22% w moczu.

Irnotekan (CPT-11) jest intensywnie metabolizowany przy udziale różnych enzymów, w tym esterazy, w wyniku czego powstaje aktywny metabolit SN-38, który ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym przy udziale enzymu UGT1A1, co prowadzi do powstania nieaktywnej pochodnej glukuronowej metabolitu SN-38 (SN-38G). Irnotekan (CPT-11) może również podlegać oksydacyjnej przemianie z udziałem enzymów CYP3A4, w wyniku której powstaje kilka

nieaktywnych farmakologicznie metabolitów. Jeden z nich może ulec hydrolizie przy udziale karboksyloesterazy do aktywnego metabolitu SN-38. U osób z polimorfizmem genetycznym, takim jak polimorfizm genu UGT1A1*28, który prowadzi do zmniejszonej aktywności enzymów, aktywność UGT1A1 jest zmniejszona (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1

Transferaza urydynowo-difosfoglukuronianowa 1A1 (UGT1A1) bierze udział w metabolicznej dezaktywacji SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 jest wysoce polimorficzny, co powoduje zmienność metaboliczną u poszczególnych osób. Najlepiej scharakteryzowanymi wariantami genetycznymi UGT1A1 są UGT1A1*28 i UGT1A1*6. Warianty te, jak również inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 (takie jak zespół Gilberta oraz Criglera-Najjara) wiążą się ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu.

Pacjenci słabo metabolizujący UGT1A1 (np. z homozygotycznym wariantem UGT1A1*28 lub *6) są narażeni na większe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak neutropenia i biegunka po podaniu irynotekanu, w wyniku akumulacji SN-38. Według danych z kilku metaanaliz, ryzyko jest większe u pacjentów otrzymujących irynotekan w dawce > 180 mg/m² (patrz punkt 4.4).

W celu identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej neutropenii i biegunki można zastosować genotypowanie UGT1A1. Homozygota allelu UGT1A1*28 występuje z częstością 8-20% w populacji Europy, Afryki, Bliskiego Wschodu i latynoskiej. Wariant *6 jest prawie nieobecny w tych populacjach. W populacji z Azji Wschodniej częstość występowania *28/*28 wynosi około 1-4%, 3-8% w przypadku *6/*28 i 2-6% w przypadku *6/*6. W populacji z Azji Środkowej i Południowej częstość występowania *28/*28 wynosi około 17%, 4% w przypadku *6/*28 i 0,2% w przypadku *6/*6.

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

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny od 1,5 do 3 razy przekracza górny poziom normy, klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40%. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m² pc. prowadzi do uzyskania stężenia leku w osoczu porównywalnego ze stężeniem uzyskiwanym u pacjentów chorych na raka z prawidłowymi parametrami czynności wątroby, którym podawano irynotekan w dawce 350 mg/m² pc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Nie wykazano jednak działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano lek raz w tygodniu przez 13 tygodni w maksymalnej dawce 150 mg/m² pc. (stanowiącej mniej niż połowę zalecanej dawki dla ludzi), nie stwierdzono nowotworów będących następstwem podawania leku w trakcie 91 tygodniowej obserwacji po zakończeniu podawania irynotekanu.

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym produktu CAMPTO przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne obejmowały układ krwiotwórczy i limfatyczny. U psów obserwowano późną biegunkę, połączoną z zanikiem i ogniskową martwicą błon śluzowych jelit oraz wyłysienie.

Nasilenie wymienionych objawów zależało od dawki, a objawy były przemijające.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

D-sorbitol (E 420)
Kwas mlekowy
Sodu wodorotlenek (do uzyskania pH 3,5)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności nieotwartych fiolek wynosi 24 miesiące [fiolka o pojemności 2 ml (40 mg/2 ml)] lub 36 miesięcy [fiolka o pojemności 5 ml (100 mg/5 ml) oraz 15 ml (300 mg/15 ml)].

Roztwór produktu CAMPTO należy zużyć bezpośrednio po rozcieńczeniu, ponieważ nie zawiera on żadnych środków konserwujących.

Jeżeli przygotowanie roztworu odbywa się w ściśle aseptycznych warunkach (tj. w komorze z nawiewem laminarnym), to roztwór produktu należy podać pacjentowi (zakończyć wlew dożylny) najpóźniej w ciągu 12 godzin przechowywania w temperaturze pokojowej lub po 24 godzinach, jeśli roztwór przechowywano od momentu przygotowania w temperaturze od 2°C do 8°C (wliczając czas trwania wlewu).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki z koncentratem do sporządzenia roztworu do infuzji należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Brązowa polipropylenowa fiolka zamknięta korkiem z gumy butylowej pokrytym od wewnątrz warstwą Fluoro-Tec i uszczelniona jednokolorowym, aluminiowym kapslem oraz matowym, kolorowym wieczkiem typu flip-off w tekturowym pudełku.

Dostępne opakowania: 1 fiolka o pojemności 2 ml (40 mg/ 2 ml), 1 lub 5 fiolek o pojemności 5 ml (100 mg/ 5 ml) oraz 1 fiolka o pojemności 15 ml (300 mg/ 15 ml).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Jeżeli koncentrat produktu CAMPTO lub roztwór rozcieńczony płynem do infuzji dostanie się przypadkowo na skórę, należy go natychmiast dokładnie zmyć wodą z mydłem. W razie dostania się leku na błony śluzowe, należy je natychmiast przepłukać wodą.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Tak jak inne leki do podawania dożylnego, roztwór produktu CAMPTO musi być przygotowany z zachowaniem zasad aseptyki (patrz punkt 6.3).

W sposób aseptyczny pobrać za pomocą kalibrowanej strzykawki wymaganą ilość produktu CAMPTO z fiolki i dodać do 250 ml płynu infuzyjnego w butelce, lub pojemnika zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu, lub 5% roztwór glukozy, i powstały roztwór dokładnie wymieszać.

W razie pojawienia się osadu w fiolce lub w przygotowanym roztworze do wlewu, leku nie należy podawać pacjentowi, ale usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami postępowania dotyczącymi odpadów po środkach cytotoksycznych.

Usuwanie pozostałości leku i opakowań

Wszystkie materiały i sprzęt używane do przygotowania i podania leku należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami postępowania dotyczącymi usuwania odpadów po środkach cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7521-7522

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 lutego 1998 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 11 lipca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.04.2022