

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 20 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu co odpowiada 17,33 mg/ml irynotekanu.

Fiolka o pojemności 2 ml produktu Irinotecan Kohne zawiera 40 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu.

Fiolka o pojemności 5 ml produktu Irinotecan Kohne zawiera 100 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu.

Substancje pomocnicze:

Sorbitol E420:

Fiolka o pojemności 2 ml produktu Irinotecan Kohne zawiera 90 mg Sorbitolu E420.

Fiolka o pojemności 5 ml produktu Irinotecan Kohne zawiera 225 mg Sorbitolu E420.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 350 mg, to znaczy, że produkt ten jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty koncentrat, bezbarwny do jasnożółtego.

Wartość pH dostosowano do 3,5.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Irinotecan Kohne jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni chemioterapią w leczeniu zaawansowanego stadium choroby,
- w monoterapii u pacjentów, u których uznany schemat terapeutyczny z 5-fluorouracylem zakończył się niepowodzeniem.

Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów chorych na raka jelita grubego z przerzutami z ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego, których wcześniej nie leczono lub u których wcześniejsza terapia cytotoksyczna zawierająca irynotecan zakończyła się niepowodzeniem (patrz punkt 5.1).

Irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany w terapii pierwszego rzutu u pacjentów chorych na przerzutową postać raka okrężnicy lub odbytnicy.

Produkt Irinotecan Kohne w skojarzeniu z kapecytabiną i bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany w terapii pierwszego rzutu u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie dla osób dorosłych. Po rozcieńczeniu produktu Irinotecan Kohne, roztwór do infuzji powinien być podawany we wlewie do żyły obwodowej lub centralnej.

### Zalecane dawkowanie

*W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych)*

Zalecane dawkowanie trójwodnego chlorowodorku irynotekanu to 350 mg/m<sup>2</sup> pc. podawane we wlewie dożylnym przez 30–90 minut co trzy tygodnie (patrz poniżej „Sposób podawania” oraz punkty 4.4 i 6.6).

*W leczeniu skojarzonym (u pacjentów wcześniej nieleczonych)*

Bezpieczeństwo i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) oceniano za pomocą następującego schematu (patrz punkt 5.1)

Irynotecan z 5FU/FA w schemacie dawkowania co 2 tygodnie.

Zalecana dawka trójwodnego chlorowodorku irynotekanu to 180 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała podawana raz na dwa tygodnie we wlewie dożylnym przez 30–90 minut, następnie wlew kwasu folinowego i 5-fluorouracylu.

Informacje o dawkowaniu i sposobie jednoczesnego podawania cetuksymabu zamieszczono w drukach informacyjnych dołączonych do tego produktu leczniczego.

Zazwyczaj podaje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnim cyklu wcześniejszego schematu zawierającego irynotecan. Irynotekanu nie wolno podawać wcześniej niż po upływie 1 godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Informacje o dawkowaniu i sposobie podawania bewacyzumabu zamieszczono w charakterystyce produktu leczniczego dla bewacyzumabu.

Informacje o dawkowaniu i sposobie podawania kapecytabiny w leczeniu skojarzonym zamieszczono w punkcie 5.1 oraz w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego dla kapecytabiny.

### Dostosowanie dawkowania

*Irynotecan z 5FU*

Irynotecan należy podawać po odpowiednim wyleczeniu wszystkich zdarzeń niepożądanych do stopnia 0 lub 1 w klasyfikacji NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) oraz po całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z terapią.

Na początku kolejnej infuzji w ramach terapii dawka produktu Irinotecan Kohne oraz 5FU (o ile jest stosowany) powinna być obniżona odpowiednio do najcięższego stopnia zdarzeń niepożądanych stwierdzonych po wcześniejszym wlewie. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby umożliwić wyleczenie zdarzeń niepożądanych związanych z terapią.

Należy zmniejszyć o 15 do 20% dawkę trójwodnego chlorowodorku irynotekanu i (lub) 5FU (o ile jest stosowany), jeśli wystąpią następujące zdarzenia niepożądane:

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

### *Irynotekan z cetuksymabem*

Zgodnie z drukami informacyjnymi dołączonymi do cetuksymabu, należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki cetuksymabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem.

### *Irynotekan z bewacyzumabem*

W charakterystyce produktu leczniczego bewacyzumabu zamieszczono informacje o modyfikacjach dawki bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem/5FU/FA.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną u pacjentów w wieku od 65. roku życia zaleca się redukcję dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego kapecytabiny. Należy także sprawdzić zalecenia modyfikacji dawki w schemacie skojarzonym podane w charakterystyce produktu leczniczego kapecytabiny.

### Czas trwania terapii

Leczenie irynotekaniem należy kontynuować do momentu stwierdzenia obiektywnej progresji choroby lub do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

### Populacje specjalne

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:*

W monoterapii: u pacjentów o stanie sprawności  $\leq 2$  początkowa dawka trójwodnego chlorowodorku irynotekanu powinna być wyznaczana na podstawie stężeń bilirubiny we krwi (do trzykrotności górnej granicy normy - GGN). U takich pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50% klirens irynotekanu jest obniżony (patrz punkt „Właściwości farmakokinetyczne”), stąd ryzyko hematotoksyczności jest większe. Dlatego też w tej populacji pacjentów należy przeprowadzać cotygodniowe monitorowanie morfologii krwi.

- U pacjentów ze stężeniem bilirubiny nie większym niż 1,5 raza GGN zalecane dawkowanie trójwodnego chlorowodorku irynotekanu to 350 mg/m<sup>2</sup> pc.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny większym 1,5–3 razy niż GGN zalecane dawkowanie trójwodnego chlorowodorku irynotekanu wynosi 200 mg/m<sup>2</sup> pc.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny większym ponad 3 razy niż GGN nie należy stosować trójwodnego chlorowodorku irynotekanu (patrz punkty „Przeciwwskazania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie przeprowadzano specjalnych badań farmakokinetycznych u osób w podeszłym wieku. Niemniej w tej populacji dawkę należy dobierać ostrożnie ze względu na większą częstość pogorszenia funkcji biologicznych. Populacja ta wymaga intensywnego nadzoru (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci*

Nie należy stosować irynotekanu u dzieci.

### Sposób podawania

Irynotekan działa cytotoksycznie. Informacje o rozcieńczaniu oraz instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości zamieszczono w punkcie 6.6.

Produkt Irinotecan Kohne nie powinien być podawany w szybkiej iniekcji dożylniej ani we wlewie dożylnym trwającym poniżej 30 minut lub powyżej 90 minut.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Przewlekłe zapalenie jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Ciężka nadwrażliwość na trójwodny chlorowodorek irynotekanu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie.
- Karmienie piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Stężenie bilirubiny większe niż 3 razy GGN (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan sprawności wg WHO > 2.
- Równoczesne stosowanie ziela dziurawca (patrz punkt 4.5).

Informacje o dodatkowych przeciwwskazaniach dotyczących cetuksymabu, bewacyzumabu i kapecytabiny zamieszczono w drukach informacyjnych tych produktów leczniczych.

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

Stosowanie produktu Irinotecan Kohne powinno być ograniczone do jednostek specjalizujących się w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej. Produkt może być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Biorąc pod uwagę rodzaj i częstość występowania zdarzeń niepożądanych produkt Irinotecan Kohne w przypadkach opisanych poniżej należy przepisywać wyłącznie po analizie spodziewanych korzyści w odniesieniu do zagrożeń terapeutycznych:

- u pacjentów, u których występuje czynnik ryzyka, szczególnie u tych o stanie sprawności wg WHO = 2;
- w bardzo nielicznych przypadkach, gdy prawdopodobne jest, że pacjenci nie będą przestrzegać zaleceń dotyczących postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych (konieczność niezwłocznej i przedłużonej terapii przeciwbiegunkowej połączonej z przyjmowaniem dużych ilości płynów w momencie rozpoczęcia opóźnionej biegunki); u takich pacjentów zaleca się ścisły nadzór szpitalny. Podczas stosowania produktu Irinotecan Kohne w monoterapii lek ten zazwyczaj przepisuje się zgodnie ze schematem dawkowania co 3 tygodnie. Niemniej u pacjentów, którzy mogą wymagać dokładniejszej obserwacji lub u których występuje duże ryzyko ciężkiej neutropenii, można rozważyć zastosowanie schematu dawkowania co tydzień (patrz punkt 5.1).

### **Opóźniona biegunka**

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki po upływie ponad 24 godzin od podania irynotekanu lub w dowolnym momencie przed kolejnym cyklem leczenia. W monoterapii mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca to 5. dzień po infuzji trójwodnego chlorowodoru irynotekanu. Pacjenci powinni natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu biegunki i bezzwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zwiększone ryzyko biegunki występuje u pacjentów, u których wcześniej przeprowadzano radioterapię jamy brzusznej i (lub) miednicy, u pacjentów ze zwiększoną leukocytozą w badaniu początkowym, u pacjentów o stanie sprawności  $\geq 2$  oraz u kobiet. W przypadku braku odpowiedniego leczenia biegunka może stanowić zagrożenie dla życia, szczególnie jeśli u pacjenta równolegle występuje neutropenia.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie

dużych objętości napojów zawierających elektrolity. Bezwzględnie należy rozpocząć odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. Terapię przeciwbiegunkową przepisuje oddział, na którym podano trójwodny chlorowodorek irynotekanu. Po wypisaniu ze szpitala pacjenci powinni zaopatrzyć się przepisane produkty lecznicze tak, aby mogli rozpocząć leczenie biegunki bezpośrednio po jej wystąpieniu. Ponadto muszą informować lekarza lub oddział podający trójwodny chlorowodorek irynotekanu, o wystąpieniu biegunki.

Obecnie zalecaną terapią przeciwbiegunkową są duże dawki loperamidu (dawka początkowa 4 mg, a następnie 2 mg co 2 godziny). Terapię należy kontynuować przez 12 godzin od wystąpienia ostatniego płynnego stolca i nie należy jej modyfikować. W żadnym wypadku loperamidu nie wolno podawać dłużej niż przez kolejne 48 godzin ze względu na ryzyko wystąpienia porażennej niedrożności jelit, ani nie krócej niż przez 12 godzin.

Poza terapią przeciwbiegunkową należy profilaktycznie podać antybiotyk o szerokim spektrum działania, jeśli biegunka jest powiązana z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów  $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup>).

Poza antybiotykoterapią w przedstawionych poniżej przypadkach zaleca się hospitalizację w celu leczenia biegunki:

- biegunka powiązana z gorączką,
  - ciężka biegunka (wymagająca nawadniania dożylnego),
  - biegunka utrzymująca się ponad 48 godzin po rozpoczęciu leczenia dużymi dawkami loperamidu.
- Loperamidu nie należy stosować profilaktycznie, nawet u pacjentów, u których w poprzednich cyklach wystąpiła opóźniona biegunka.

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

## **Hematologia**

Podczas leczenia irynotekanem zaleca się cotygodniowe monitorowanie morfologii krwi. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia neutropenii oraz o znaczeniu gorączki. Gorączka neutropeniczna (temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  i liczba neutrofilów  $\leq 1000$  komórek/mm<sup>3</sup>) powinna być bezwzględnie leczona w szpitalu antybiotykami podawanymi dożylnie o szerokim spektrum działania. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia hematologiczne, zaleca się zmniejszenie dawki przy kolejnym podaniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką biegunką ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej jest większe. U pacjentów takich należy wykonać badanie morfologii krwi.

## **Zaburzenie czynności wątroby**

Testy czynnościowe wątroby należy przeprowadzać w ramach badań wstępnych oraz przed każdym cyklem.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny przekraczającym górną granicę normy od 1,5 do 3 razy należy przeprowadzić cotygodniowe monitorowanie morfologii krwi ze względu na zmniejszenie klirensu irynotekanu (patrz punkt 5.2), co zwiększa ryzyko toksyczności hematologicznej w tej populacji.

Pacjentom ze stężeniem bilirubiny większym niż 3 razy GGN nie wolno podawać irynotekanu (patrz punkt 4.3).

## **Nudności i wymioty**

Przed każdą terapią irynotekanem zaleca się profilaktyczne leczenie środkami przeciwwymiotnymi. Nudności i wymioty były zgłaszane często. Pacjenci, u których wystąpiły wymioty połączone z opóźnioną biegunką, powinni jak najszybciej zostać poddani hospitalizacji w celu leczenia.

## **Ostry zespół cholinergiczny**

Jeśli wystąpi ostry zespół cholinergiczny (definiowany jako wczesna biegunka i inne objawy, takie jak

pocenie się, skurcze brzucha, łzawienie, zwężenie źrenic i nadmierne wydzielanie śliny), należy podać siarczan atropiny (250 mikrogramów podskórnie), o ile nie ma przeciwwskazań klinicznych (patrz punkt 4.8). W przypadku pacjentów chorych na astmę należy zachować ostrożność. W przypadku pacjentów, u których wystąpił ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zaleca się profilaktyczne stosowanie siarczanu atropiny przy kolejnych dawkach irynotekanu.

### **Zaburzenia oddechowe**

Śródmiąższowa choroba płuc, której objawami są nacieki w płucach występuje niezbyt często podczas terapii irynotekanem. Śródmiąższowa choroba płuc może prowadzić do zgonu. Czynniki ryzyka prawdopodobnie związane z rozwojem śródmiąższowej choroby płuc to m.in. stosowanie substancji czynnych toksycznych dla płuc, radioterapia oraz stosowanie czynników wzrostu granulocytów. U pacjentów, u których występują takie czynniki ryzyka, należy przed terapią irynotekanem i w trakcie terapii ściśle monitorować objawy ze strony układu oddechowego.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Ze względu na częstsze u osób w podeszłym wieku pogorszenie funkcji biologicznych, a szczególnie czynności wątroby, w populacji tej należy ostrożnie dobierać dawkę produktu Irinotecan Kohne (patrz punkt 4.2).

### **Pacjenci z niedrożnością jelit**

Pacjentów z niedrożnością jelit nie wolno leczyć produktem Irinotecan Kohne przed wyleczeniem niedrożności jelit (patrz punkt 4.3).

### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

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

### **Inne grupy**

Produkt Irinotecan Kohne zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Rzadko stwierdzano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności krążeniowej u pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami, albo z posocznicą. Podczas terapii oraz przez co najmniej 3 miesiące po jej przerwaniu należy stosować środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne podawanie irynotekanu z silnym inhibitorem CYP3A4 (np. ketokonazolem) lub induktorem CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ziele dziurawca) może zmieniać metabolizm irynotekanu, stąd należy unikać takich zestawień (patrz punkt 4.5).

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie można wykluczyć interakcji między irynotekanem i produktami leczniczymi blokującymi układ nerwowo-mięśniowy. Ponieważ irynotecan działa hamująco na cholinesterazę, inne leki działające hamująco na cholinesterazę mogą przedłużać blokowanie układu nerwowo-mięśniowego po zastosowaniu suksametonium oraz może dojść do antagonistycznego działania leków niedepolaryzujących na blokadę nerwowo-mięśniową.

W kilku badaniach wykazano, że równoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A (np. karbamazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotecan, SN-38 i glukuronid SN-38 oraz do osłabienia działań farmakodynamicznych. Na taki efekt tych leków przeciwdrgawkowych wskazywało zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) dla SN-38 i SN-38G o 50% i więcej. Oprócz indukcji enzymów 3A cytochromu P450 nasilenie glukuronidacji i wydalania żółci może odgrywać rolę w redukcji ekspozycji na irynotecan i jego metabolity.

W jednym z badań wykazano, że jednoczesne podawanie ketokonazolu powodowało zmniejszenie pola pod krzywą dla APC (pochodna kwasu aminopentanowego) o 87% i zwiększenie pola pod krzywą dla SN-38 o 109% w porównaniu z irynotekaniem podawanym jako jedyny lek.

W przypadku pacjentów jednocześnie stosujących leki, o których wiadomo, że hamują (np. ketokonazol) lub indukują (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) metabolizm leku przez cytochrom P450 3A4, należy zachować szczególną ostrożność. Jednoczesne podawanie irynotekanu z inhibitorem lub induktorem tego szlaku metabolicznego może zmieniać metabolizm irynotekanu i stąd należy unikać takich połączeń (patrz punkt 4.4).

W małym badaniu farmakokinetyki (n = 5), w którym irynotekan (350 mg/m<sup>2</sup> pc.) podawano z ziołem dziurawca (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, stwierdzono redukcję stężenia SN-38 (czynnego metabolitu irynotekanu) w osoczu o 42%.

Ziele dziurawca obniża stężenie SN-38 w osoczu, dlatego dziurawiec nie powinien być stosowany podczas terapii irynotekaniem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schemacie skojarzonym nie zmienia farmakokinetyki irynotekanu.

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

W jednym z badań stężenia irynotekanu były podobne u pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/FA jako jedyną terapię oraz w skojarzeniu z bewacyzumabem. Stężenia SN-38 (czynnego metabolitu irynotekanu) analizowano w podgrupie pacjentów (ok. 30 osób w danej grupie terapeutycznej).

Stężenia SN-38 były przeciętnie o 33% wyższe u pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do grupy otrzymującej tylko irynotekan/5FU/FA. Ze względu na duże zróżnicowanie między pacjentami i ograniczenia w pobieraniu próbek nie wiadomo, czy stwierdzony wzrost stężenia SN-38 wynikał ze stosowania bewacyzumabu. Stwierdzono niewielki wzrost częstości zdarzeń niepożądanych związanych z biegunką i leukopenią. U pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem zgłoszono więcej przypadków redukcji dawki.

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia w skojarzeniu z bewacyzumabu z irynotekaniem, należy zmodyfikować dawkę, jak określono w punkcie 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

### **Ciąża**

Brak informacji dotyczących stosowania irynotekanu u kobiet w ciąży. U królików i szczurów wykazano embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne działanie irynotekanu.

Dlatego też produktu Irinotecan Kohne nie wolno stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

### **Kobiety w wieku rozrodczym**

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące irynotekan należy poinformować, by unikały zajścia w ciążę oraz niezwłocznie poinformowały lekarza prowadzącego, jeśli dojdzie do zajścia w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni powinni stosować środki antykoncepcyjne podczas leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

### **Laktacja**

Irynotekan znakowany węglem <sup>14</sup>C wykryto w mleku szczurów w okresie laktacji. Niewiadomo, czy irynotekan przenika do mleka ludzkiego, dlatego ze względu na potencjalne działania niepożądane u karmionych niemowląt, na czas leczenia irynotekaniem należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Pacjentów należy ostrzegać o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i zaburzeń widzenia w ciągu

24 godzin po zakończeniu podawania dawki irynotekanu. Należy im także poradzić, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, jeśli wystąpią takie objawy.

#### 4.8 Działania niepożądane

Zastosowano następujące oznaczenia częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Nieznana (częstość nie można być określona na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane zamieszczone w niniejszym punkcie dotyczą irynotekanu. Nie ma dowodów na wpływ cetuksymabu na profil bezpieczeństwa irynotekanu i *vice versa*. W skojarzeniu z cetuksymabem dodatkowo zgłaszane były działania niepożądane oczekiwane po stosowaniu cetuksymabu (takie jak wysypka trądzikowata u 88% osób). Informacje o działaniach niepożądanych irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem należy sprawdzić także w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego dla tego produktu leczniczego.

Informacje o działaniach niepożądanych irynotekanu w skojarzeniu z bewacyzumabem zamieszczono w charakterystyce produktu leczniczego dla bewacyzumabu.

Działania niepożądane leków zgłaszane przez pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekanem, a niewystępujące w monoterapii kapecytabiną lub występujące częściej w porównaniu do monoterapii kapecytabiną, to m.in.:

*bardzo częste działania niepożądane wszystkich stopni:*

zakrzepica i (lub) zatorowość;

*częste działania niepożądane, wszystkich stopni:*

reakcje nadwrażliwości, niedokrwienie i (lub) zawał serca;

*częste działania niepożądane stopnia 3. i 4.:*

gorączka neutropeniczna.

Pełne informacje o działaniach niepożądanych kapecytabiny zamieszczono w charakterystyce produktu leczniczego kapecytabiny.

Niepożądane działania leków stopnia 3. i 4. zgłaszane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekanem i bewacyzumabem, a niewystępujące po monoterapii kapecytabiną lub występujące częściej w porównaniu do monoterapii kapecytabiną, to m.in.:

*częste działania niepożądane stopnia 3. i 4.:* neutropenia, zakrzepica i (lub) zatorowość, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie i (lub) zawał serca. Kompletnie informacje o działaniach niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu zamieszczono w charakterystykach produktu leczniczego dla tych leków.

Działania niepożądane przedstawione poniżej uznane za prawdopodobnie związane z podawaniem trójwodnego chlorowodorku irynotekanu lub za takie, w przypadku, których istnieje możliwość takiego powiązania, zgłoszono w przypadku 765 pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 350 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii oraz w przypadku 145 pacjentów leczonych trójwodnym chlorowodorkiem irynotekanu w terapii skojarzonej z 5FU/FA przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc..

|                                   |                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b> | <b>Opóźniona biegunka</b><br>Biegunka (występująca po upływie 24 godzin po podaniu) jest objawem toksyczności produktu Irinotecan Kohne ograniczającym jego dawkę.<br><u>W monoterapii:</u> |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <p>Bardzo często: ciężka biegunka była obserwowana u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania przy bieguncie. Ciężka biegunka wystąpiła w 14% ocenianych cykli. Mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca to 5. dzień po infuzji trójwodnego chlorowodoru irynotekanu.</p> <p><u>W leczeniu skojarzonym:</u></p> <p>Bardzo często: ciężka biegunka była obserwowana u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania przy bieguncie. Ciężka biegunka wystąpiła w 3,9% ocenianych cykli. Niezbyt często: zgłaszano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, z których jeden udokumentowano bakteriologicznie (<i>Clostridium difficile</i>).</p> <p><b><i>Nudności i wymioty</i></b></p> <p><u>W monoterapii:</u></p> <p>Bardzo często: ciężkie nudności i wymioty u ok. 10% pacjentów leczonych środkami przeciwwymiotnymi.</p> <p><u>W leczeniu skojarzonym:</u></p> <p>Często: stwierdzono mniejszą częstość występowania ciężkich nudności (u 2,1% pacjentów) i wymiotów (u 2,8% pacjentów).</p> <p><b><i>Odwodnienie</i></b></p> <p>Często: epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) z wymiotami.</p> <p>Niezbyt często: przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności sercowo-krążeniowej u pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) z wymiotami.</p> <p><b><i>Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i></b></p> <p>Często: obserwowano zaparcia związane z irynotekanem i (lub) loperamidem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii: u poniżej 10% pacjentów,</li> <li>• w leczeniu skojarzonym: u 3,4% pacjentów.</li> </ul> <p>Niezbyt często: niedrożność jelit lub krwotok żołądkowo-jelitowy.</p> <p>Rzadko: zapalenie okrężnicy w tym zapalenie jelita ślepego, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenia okrężnicy oraz perforacja jelit.</p> <p>Z terapią irynotekanem powiązane było objawowe lub bezobjawowe zapalenie trzustki.</p> <p>Wśród innych łagodnych działań są: brak łaknienia, bóle brzucha i zapalenie błon śluzowych.</p> |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> | <p>Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę. Neutropenia była odwracalna i nie kumulowała się przy kolejnych dawkach. Mediana czasu do osiągnięcia nadiru wynosiła 8 dni, bez względu na to, czy lek podawano w monoterapii czy w terapii skojarzonej.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | <p><u>W monoterapii:</u></p> <p>Bardzo często: neutropenię stwierdzano u 78,7% pacjentów, przy czym u 22,6% pacjentów stwierdzano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów &lt; 500 komórek/mm<sup>3</sup>). W 18% ocenianych cykli stwierdzono liczbę neutrofilów poniżej 1000 komórek/mm<sup>3</sup>, w tym w 7,6% cykli poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup>. Całkowite wyleczenie uzyskiwano zazwyczaj do 22. dnia.</p> <p>U ok. 58,7% pacjentów zgłaszano anemię (8% z hemoglobina na poziomie &lt; 80 g/l i 0,9% na poziomie &lt; 65 g/l).</p> <p>Epizody zakaźne wystąpiły u ok. 10,3% pacjentów (2,5% cykli).</p> <p>Często: gorączkę z ciężką neutropenią zgłoszono u 6,2% pacjentów (1,7% cykli).</p> <p>Epizody zakaźne związane z ciężką neutropenią wystąpiły u ok. 5,3% pacjentów (1,1% cykli) i w 2 przypadkach doprowadziły do zgonu.</p> <p>Trombocytopenię (&lt; 100 tys. komórek/mm<sup>3</sup>) obserwowano u 7,4% pacjentów (1,8% cykli), przy czym u 0,9% (0,2% cykli) liczba płytek wynosiła ≤ 50 tys. /mm<sup>3</sup>.</p> <p>U prawie wszystkich pacjentów wyleczenie nastąpiło do 22. dnia.</p> <p><u>W leczeniu skojarzonym:</u></p> <p>Bardzo często: neutropenię stwierdzano u 82,5 % pacjentów, przy czym u 9,8% pacjentów stwierdzano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów &lt; 500 komórek/mm<sup>3</sup>). W 67,3% cykli możliwych do oceny stwierdzono liczbę neutrofilów poniżej 1000 komórek/mm<sup>3</sup>, w tym w 2,7% cykli poniżej 500 komórek/mm<sup>3</sup>. Całkowite wyleczenie uzyskiwano zazwyczaj w ciągu 7-8 dni.</p> <p>U 97,2% pacjentów zgłoszono anemię (u 2,1% z hemoglobina na poziomie &lt; 80 g/l).</p> <p>Trombocytopenię (&lt; 100 tys. komórek/mm<sup>3</sup>) stwierdzono u 32,6% pacjentów (21,8% cykli). Nie stwierdzono ciężkiej trombocytopenii (&lt; 50 tys. komórek/mm<sup>3</sup>).</p> <p>Często: gorączkę z ciężką neutropenią zgłoszono u 3,4% pacjentów (0,9% cykli).</p> <p>Epizody zakaźne wystąpiły u ok. 2% pacjentów (0,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u ok. 2,1% pacjentów (0,5% cykli). W 1 przypadku epizod taki doprowadził do zgonu.</p> <p>Bardzo rzadko: zgłoszono jeden przypadek trombocytopenii obwodowej z przeciwciałami przeciwpłytkowymi.</p> |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>          | <p>Niezbyt często: u pacjentów, u których wystąpiła posocznica, stwierdzano niewydolność nerek, niedociśnienie lub niewydolność sercowo-krążeniową.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> | <p>Bardzo często: gorączka bez zakażeń oraz bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 12% pacjentów leczonych w monoterapii.</p> <p>Często:</p> <p><b><i>Ostry zespół cholinergiczny</i></b></p> <p>Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny stwierdzano u 9% pacjentów leczonych w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów w terapii skojarzonej. Główne objawy zdefiniowano jako wczesną biegunkę i inne objawy, takie jak: bóle brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, pogorszenie samopoczucia, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i zwiększone wydzielanie śliny występujące podczas infuzji trójwodnego chlorowodoru irynotekanu</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | <p>lub w ciągu 24 godzin od jej zakończenia. Objawy te ustępują po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).</p> <p>Oslabienie stwierdzono u 10% pacjentów leczonych w monoterapii oraz u 6,2% pacjentów w terapii skojarzonej. Nie wykazano w sposób jednoznaczny związków przyczynowych z irynotekaniem.</p> <p>Gorączka bez zakażeń oraz bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 6,2% pacjentów leczonych w terapii skojarzonej.</p> <p>Niezbyt często: zgłaszano łagodne reakcje w miejscu infuzji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               | Rzadko: nadciśnienie tętnicze podczas infuzji lub po jej zakończeniu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Niezbyt często: śródmiąższowa choroba płuc, której objawami są nacieki w płucach. Zgłaszano wczesne działania niepożądane takie jak duszność (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | <p>Bardzo często: odwracalne łysienie.</p> <p>Niezbyt często: łagodne reakcje skórne.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             | <p>Niezbyt często: łagodne reakcje alergiczne</p> <p>Rzadko: reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              | Rzadko: Zgłaszano wczesne działania niepożądane takie jak skurcze i (lub) kurcze mięśni oraz parestezja.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                                          | <p>Bardzo często: w terapii skojarzonej przemijająca aktywność (stopnia 1. i 2.) w osoczu obserwowana u 15% pacjentów dla AlAT (aminotransferaza alaninowa), u 11% pacjentów aktywność AspAT (aminotransferaza asparaginianowa), u 11% pacjentów aktywność fosfatazy alkalicznej oraz u 10% pacjentów stężenia bilirubiny, przy braku postępujących przerzutów wątrobowych.</p> <p>Często: w monoterapii przemijające wzrosty (małe do umiarkowanych) aktywności w surowicy obserwowano u 9,2% pacjentów aminotransferaz, u 8,1% fosfatazy alkalicznej oraz u 1,8% stężenia bilirubiny, przy braku postępujących przerzutów wątrobowych. U 7,3% pacjentów stwierdzono przemijające i małe do umiarkowanych wzrosty stężenia kreatyniny w surowicy.</p> <p>W leczeniu skojarzonym u 1% pacjentów stwierdzono przemijający wzrost 3. stopnia stężenia bilirubiny w osoczu (nie stwierdzono wzrostu 4. stopnia).</p> <p>Rzadko: hipokaliemia i hiponatriemia przeważnie związane z biegunką i wymiotami.</p> <p>Bardzo rzadko: wzrost poziomów amylazy i (lub) lipazy.</p> |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | Bardzo rzadko: przemijające zaburzenia mowy związane z infuzją irynotekanu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

#### 4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki przedawkowania w dawkach stanowiących maksymalnie dwukrotność zalecanej dawki terapeutycznej. Przedawkowania takie mogą być śmiertelne. Najbardziej istotnymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znane antidotum na irynotekan. Należy wprowadzić jak najszerszy zakres leczenia podtrzymującego, aby zapobiec

odwodnieniu wskutek biegunki oraz aby wyleczyć wszelkie powikłania zakaźne.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX19

#### *Dane doświadczalne*

Irynotekan to półsyntetyczna pochodna kamptotecyny. Jest to lek przeciwnowotworowy działający jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Produkt leczniczy jest metabolizowany przez karboksyesterazę w większości tkanek do SN-38. Stwierdzono, że SN-38 jest bardziej aktywny niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I oraz że jest bardziej cytotoksyczny niż irynotekan w stosunku do różnych linii komórkowych guzów ludzkich i mysich. Hamowanie topoizomerazy I DNA przez irynotekan oraz przez SN-38 indukuje zmiany w pojedynczej nici DNA, które blokują widelki replikacyjne DNA i odpowiadają za cytotoksyczność. Stwierdzono, że takie działanie cytotoksyczne zależy od czasu i jest specyficzne dla fazy S.

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

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

Poza działaniem przeciwnowotworowym najbardziej istotnym skutkiem farmakologicznym irynotekanu jest inhibicja acetylocholinesterazy.

#### *Dane kliniczne*

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

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

U 385 wcześniej nieleczonych pacjentów chorych na raka jelita grubego z przerzutami przeprowadzono badanie III fazy. Pacjenci leczeni byli w schemacie z podawaniem leku co 2 tygodnie lub co tydzień (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania”). W przypadku schematu podawania co 2 tygodnie w dniu 1. podawano irynotekan w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc. co 2 tygodnie, a następnie podawano kwas folinowy (200 mg/m<sup>2</sup> pc. podczas trwającego 2 godziny wlewu dożylnego) oraz 5-fluorouracyl (400 mg/m<sup>2</sup> pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, a następnie 600 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym 22 godziny). W dniu 2. kwas folinowy i 5-fluorouracyl podawano w takich samych dawkach i w takim samym schemacie. W przypadku schematu podawania co tydzień, po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc. wykonywano infuzję kwasu folinowego (500 mg/m<sup>2</sup> pc. w ciągu trwającego 2 godziny wlewu dożylnego), a następnie 5-fluorouracylu (2 300 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym 24 godziny).

W badaniu leczenia skojarzonego przy 2 schematach opisanych powyżej skuteczność irynotekanu oceniono u 198 pacjentów poddanych terapii.

| Oba schematy<br>(n = 198) |        | Schemat z podawaniem co<br>tydzień<br>(n = 50) |        | Schemat z podawaniem co 2<br>tygodnie<br>(n = 148) |        |
|---------------------------|--------|------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------|--------|
| IRYNOTE<br>KAN            | 5FU/FA | IRYNOTEK<br>AN                                 | 5FU/FA | IRYNOTEKA<br>N                                     | 5FU/FA |

|                                                                | +5FU/FA    |       | +5FU/FA   |       | +5FU/FA   |       |
|----------------------------------------------------------------|------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| Wskaźnik odpowiedzi (%)                                        | 40,8*      | 23,1* | 51,2*     | 28,6* | 37,5*     | 21,6* |
| poziom istotności 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   |
| poziom istotności p                                            | p < 0,001  |       | n.s.      |       | p = 0,001 |       |
| Mediana czasu trwania odpowiedzi (w miesiącach)                | 9,3        | 8,8   | 8,9       | 6,7   | 9,3       | 9,5   |
| poziom istotności p                                            | n.s.       |       | p = 0,043 |       | n.s.      |       |
| Mediana czasu trwania odpowiedzi i stabilizacji (w miesiącach) | 8,6        | 6,2   | 8,3       | 6,7   | 8,5       | 5,6   |
| poziom istotności p                                            | p < 0,001  |       | n.s.      |       | p = 0,003 |       |
| Mediana czasu do niepowodzenia terapii (w miesiącach)          | 5,3        | 3,8   | 5,4       | 5,0   | 5,1       | 3,0   |
| poziom istotności p                                            | p = 0,0014 |       | n.s.      |       | p < 0,001 |       |
| Mediana przeżycia (w miesiącach)                               | 16,8       | 14,0  | 19,2      | 14,1  | 15,6      | 13,0  |
| poziom istotności p                                            | p = 0,028  |       | n.s.      |       | p = 0,041 |       |

5FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

n.s.: wynik nieistotny statystycznie

\*: według analizy populacji zgodnej z protokołem badań

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

Ponadto mediana czasu do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności była znacząco wyższa w grupie terapii skojarzonej z irynotekanem niż w grupie pacjentów otrzymujących tylko 5FU/FA (p = 0,046).

Jakość życia w tym badaniu III fazy oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Czas do ostatecznego pogorszenia występował konsekwentnie później w grupach otrzymujących irynotekan. Ewolucja ogólnego stanu zdrowia i (lub) jakości życia była nieznacznie korzystniejsza w grupie leczenia skojarzonego z irynotekanem, chociaż wynik nie

był istotny statystycznie. Oznacza to, że skuteczność irynotekanu w leczeniu skojarzonym można osiągnąć bez pogorszenia jakości życia.

### W leczeniu skojarzonym z bewacyzumabem

W randomizowanym badaniu III fazy z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą oceniano bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekaniem/5FU/FA jako terapię pierwszego rzutu raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do połączenia irynotekan/5FU/FA powodowało statystycznie znaczący wzrost wskaźnika całkowitego przeżycia. Korzyść kliniczna wyrażona jako przeżycie całkowite widoczna była we wszystkich wstępnie określonych podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach określanych według wieku, płci, stanu sprawności, umiejscowienia guza pierwotnego, liczby zajętych narządów oraz czasu trwania choroby przerzutowej. Odpowiednie informacje zamieszczono także w charakterystyce produktu leczniczego dla bewacyzumabu. Wyniki badania skuteczności w badaniu AVF2107g podsumowano w poniższej tabeli:

|                                               | <b>AVF2107g</b>                    |                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                               | <b>Grupa 1</b>                     | <b>Grupa 2</b>                                 |
|                                               | <b>IRINOTECAN/5FU/FA + Placebo</b> | <b>IRINOTECAN/5FU/FA + Avastin<sup>a</sup></b> |
| <u>Liczba pacjentów</u>                       | <u>411</u>                         | <u>402</u>                                     |
| <u>Całkowite przeżycie</u>                    |                                    |                                                |
| <u>mediana czasu (w miesiącach)</u>           | <u>15,6</u>                        | <u>20,3</u>                                    |
| <u>przedział ufności 95%</u>                  | <u>14,29–16,99</u>                 | <u>18,46–24,18</u>                             |
| <u>współczynnik ryzyka<sup>b</sup></u>        |                                    | <u>0,660</u>                                   |
| <u>poziom istotności p</u>                    |                                    | <u>0,00004</u>                                 |
| <u>Przeżycie bez progresji choroby</u>        |                                    |                                                |
| <u>mediana czasu (w miesiącach)</u>           | <u>6,2</u>                         | <u>10,6</u>                                    |
| <u>współczynnik ryzyka</u>                    |                                    | <u>0,54</u>                                    |
| <u>poziom istotności p</u>                    |                                    | <u>&lt; 0,0001</u>                             |
| <u>Całkowity odsetek odpowiedzi</u>           |                                    |                                                |
| <u>odsetek (%)</u>                            | <u>34,8</u>                        | <u>44,8</u>                                    |
| <u>przedział ufności 95%</u>                  | <u>30,2–39,6</u>                   | <u>39,9–49,8</u>                               |
| <u>poziom istotności p</u>                    |                                    | <u>0,0036</u>                                  |
| <u>Czas trwania odpowiedzi</u>                |                                    |                                                |
| <u>mediana czasu (w miesiącach)</u>           | <u>7,1</u>                         | <u>10,4</u>                                    |
| <u>zakres percentyli 25–75 (w miesiącach)</u> | <u>4,7–11,8</u>                    | <u>6,7–15,0</u>                                |

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

<sup>b</sup> w stosunku do grupy kontrolnej.

### W leczeniu skojarzonym z cetuksymabem

EMR 62 202-013: W tym badaniu randomizowanym z udziałem pacjentów chorych na raka jelita grubego z przerzutami, u których wcześniej nie leczono choroby przerzutowej, cetuksymab i irynotekan wraz z podawanym we wlewie 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5FU/FA) (599 pacjentów) porównano z podawaniem samej chemioterapii (599 pacjentów). Odsetek pacjentów z guzami z genem KRAS typu dzikiego w populacji pacjentów, w której można było ocenić status KRAS, wyniósł 64%.

Wyniki badania skuteczności uzyskane w tym badaniu podsumowano w poniższej tabeli:

|                                 | Populacja ogólna               |                   | Populacja z genem KRAS typu dzikiego |                   |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Zmienna / parametr statystyczny | Cetuksymab z FOLFIRI (n = 559) | FOLFIRI (n = 559) | Cetuksymab z FOLFIRI (n = 172)       | FOLFIRI (n = 176) |
| ORR                             |                                |                   |                                      |                   |
| % (PU 95%)                      | 46,9 (42,9, 51,0)              | 38,7 (34,8, 42,8) | 59,3 (51,6, 66,7)                    | 43,2 (35,8, 50,9) |
| poziom istotności p             | 0,0038                         |                   | 0,0025                               |                   |
| PFS                             |                                |                   |                                      |                   |
| Współczynnik ryzyka (PU 95%)    | 0,85 (0,726, 0,998)            |                   | 0,68 (0,501, 0,934)                  |                   |
| poziom istotności p             | 0,0479                         |                   | 0,0167                               |                   |

PU = przedział ufności, FOLFIRI = irynotekan z podawanymi we wlewie 5FU/FA, ORR (*objective response rate*) = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową), PFS (*progression-free survival time*) = przeżycie bez progresji choroby

### W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają zastosowanie kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem w ramach terapii pierwszego rzutu u pacjentów chorych raka jelita grubego z przerzutami. W ramach badania 820 pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących terapię sekwencyjną (n = 410) lub terapię skojarzoną (n = 410). Terapia sekwencyjna polegała na podawaniu kapecytabiny (1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie przez 14 dni) w terapii pierwszego rzutu, irynotekanu (350 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.) w terapii drugiego rzutu oraz kapecytabiny (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.) w terapii trzeciego rzutu. Terapia skojarzona polegała na podawaniu kapecytabiny (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.) (XELIRI) w terapii pierwszego rzutu oraz kapecytabiny (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.) w terapii drugiego rzutu. Wszystkie cykle terapeutyczne były podawane w odstępie 3 tygodni. W terapii pierwszego rzutu mediana czasu przeżycia bez postępu choroby w populacji ITT (*intent-to-treat*) wyniosła 5,8 mies. (PU 95%: 5,1–6,2 mies.) w monoterapii kapecytabiny i 7,8 mies. (PU 95%: 7,0–8,3 mies.) dla XELIRI (p = 0,0002).

Dane z analizy okresowej wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK 0604) potwierdzają zastosowanie kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m<sup>2</sup> przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem w ramach terapii pierwszego rzutu u pacjentów chorych raka jelita grubego z przerzutami. W ramach badania 115 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie przez 2 tygodnie, po czym następował okres 7 dni odpoczynku), irynotekan (200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie trwającym 30 minut w dniu 1. co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg we wlewie trwającym od 30 do 90 minut w dniu 1. co 3 tygodnie); ogółem 118 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie przez 2 tygodnie, po czym następował okres 7 dni odpoczynku), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> we wlewie trwającym 2 godziny w dniu 1. co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg we wlewie trwającym od 30 do 90 minut w dniu 1. co 3 tygodnie). Wskaźnik przeżycia bez progresji choroby w 6. miesiącu w populacji ITT wyniósł 80% (XELIRI z bewacyzumabem) w stosunku do 74% (XELOX z bewacyzumabem). Ogólny odsetek odpowiedzi (suma odpowiedzi całkowitych i częściowych) wyniósł 45% (XELOX z bewacyzumabem) w stosunku do 47% (XELIRI z bewacyzumabem).

### **W monoterapii w ramach terapii drugiego rzutu przerzutowego raka jelita grubego**

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

|                                                         | Faza III                                         |                                        |                        |                              |                |                        |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|------------------------------|----------------|------------------------|
|                                                         | irynotekan w stosunku do leczenia wspomagającego |                                        |                        | irynotekan w stosunku do 5FU |                |                        |
|                                                         | irynotekan<br>n = 183                            | Leczenie<br>wspomagają<br>ce<br>n = 90 | poziom<br>istotności p | irynotekan<br>n = 127        | 5FU<br>n = 129 | poziom<br>istotności p |
| Przeżycie bez<br>progresji choroby<br>w 6. miesiącu [%] | n.d.                                             | n.d.                                   |                        | 33,5*                        | 26,7           | p = 0,03               |
| Przeżycie<br>w 12. miesiącu<br>[%]                      | 36,2*                                            | 13,8                                   | p = 0,0001             | 44,8*                        | 32,4           | p = 0,0351             |
| Mediana przeżycia<br>[miesiące]                         | 9,2*                                             | 6,5                                    | p = 0,0001             | 10,8*                        | 8,5            | p = 0,0351             |

n.d.: nie dotyczy

\*: różnica istotna statystycznie

W badaniu II fazy z udziałem 455 pacjentów przy schemacie dawkowania co 3 tygodnie, przeżycie bez progresji choroby w 6. miesiącu wyniosło 30%, a mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 18 tygodni.

Ponadto przeprowadzono badanie nie-porównawcze II fazy u 304 pacjentów leczonych cotygodniowymi dawkami 125 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym w ciągu 90 minut przez 4 kolejne tygodnie, po czym następował okres 2 tygodni odpoczynku. W badaniach tych mediana czasu do progresji choroby wyniosła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia wyniosła 10 miesięcy. Podobny profil bezpieczeństwa stwierdzono w badaniu porównującym u 193 pacjentów schemat z dawkowaniem cotygodniowym przy dawce początkowej 125 mg/m<sup>2</sup> ze schematem z dawkowaniem co 3 tygodnie. Mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca wyniosła 11 dni.

### **W skojarzeniu z cetuksymabem po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan**

Skuteczność skojarzenia cetuksymabu z irynotekanem badano w dwóch badaniach klinicznych. Leczeniem skojarzonym objęto ogółem 356 pacjentów chorych raka jelita grubego z przerzutami z ekspresją EGFR, u których ostatnio nie powiodła się terapia cytotoksyczna zawierająca irynotekan, a których minimalny stan sprawności w skali Karnofsky-ego wyniósł 60 (u większości stan sprawności w skali Karnofsky-ego wyniósł ≥ 80).

EMR 62 202-007: W tym badaniu randomizowanym porównano leczenie skojarzone cetuksymabem i irynotekanem (218 pacjentów) z cetuksymabem w monoterapii (111

pacjentów).

IMCL CP02-9923: W tym badaniu otwartym prowadzonym na jednej grupie terapeutycznej badano leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w obu tych badaniach podsumowano w poniższej tabeli:

| Badanie                 | n   | ORR       |            | DCR        |            | PFS [miesiące] |          | OS [miesiące] |           |
|-------------------------|-----|-----------|------------|------------|------------|----------------|----------|---------------|-----------|
|                         |     | n (%)     | PU 95%     | n (%)      | PU 95%     | Median a       | PU 95%   | Mediana       | PU 95%    |
| 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  |

PU = przedział ufności, DCR (*disease control rate*) = wskaźnik kontroli choroby (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową oraz pacjenci o stabilnej chorobie przez co najmniej 6 tygodni), ORR (*objective response rate*) = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową), OS (*overall survival time*) = całkowity czas przeżycia, PFS (*progression-free survival*) = przeżycie bez progresji choroby

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

### Dane farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Nasilenie głównych działań toksycznych stwierdzanych przy podawaniu irynotekanu (np. leukoneutropenia i biegunka) jest powiązane z ekspozycją (pole pod krzywą) na lek macierzysty i metabolit SN-38. Znaczące korelacje stwierdzono między nasileniem toksyczności hematologicznej (zmniejszenie liczby białych krwinek i neutrofilów w nadirze) oraz biegunki a wartościami pola pod krzywą zarówno dla irynotekanu, jak i dla metabolitu SN-38 w monoterapii.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu I fazy z udziałem 60 pacjentów poddanych schematowi dawkowania złożonemu z wlewu dożylnego trwającego 30 minut w dawce od 100 do 750 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie, irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil wydalania. Średni klirens osoczowy wyniósł 15 l/h/m<sup>2</sup>, a objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej (V<sub>ss</sub>) wyniosła 157 l/m<sup>2</sup>. Średni okres półtrwania leku w osoczu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wyniósł 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w fazie końcowej okres półtrwania wyniósł 14,2 godzin. SN-38 wykazywał dwufazowy profil wydalania przy średnim okresie półtrwania w końcowej fazie wydalania na poziomie 13,8 godzin. Na koniec wlewu przy zalecanej dawce 350 mg/m<sup>2</sup> średnie stężenie irynotekanu w osoczu wyniosło 7,7 mikrogramów/ml (dla

SN-38 było to 56 mikrogramów/ml), a średnie pole pod krzywą dla irynotekanu wyniosło 34 mikrogramów  $\times$  h/ml (dla SN-38 wartość ta wyniosła 451 mikrogramów  $\times$  h/ml). Dla SN-38 na ogół obserwuje się duże międzyosobnicze zróżnicowanie parametrów farmakokinetycznych.

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

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

Na podstawie bilansu masy oraz badań metabolizmu z wykorzystaniem leku znakowanego  $^{14}\text{C}$  wykazano, że ponad 50% dożylnie podanej dawki irynotekanu jest wydalone w postaci niezmienionego leku, z czego 33% wydalone jest z kałem (głównie poprzez żółć), a 22% w moczu.

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

hydroliza za pomocą karboksyloesterazy do metabolitu czynnego SN-38; SN-38 jest głównie eliminowany przez glukuronidację, a następnie wydalany z żółcią i przez nerki (poniżej

0,5% dawki irynotekanu); Następnie glukuronid SN-38 jest prawdopodobnie hydrolizowany w jelitach;

utlenianie zależne od enzymów cytochromu P450 3A powodujące otwarcie zewnętrznego pierścienia piperydyny z utworzeniem APC (pochodna kwasu aminopentanowego) oraz

NPC (pochodna aminy pierwszorzędowej) (patrz punkt 4.5).

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

Klirens irynotekanu jest obniżony o ok. 40% u pacjentów o bilirubinemii przekraczającej górną granicę normy od 1,5 do 3 razy. U pacjentów tych dawka 200 mg/m<sup>2</sup> irynotekanu pozwala na uzyskanie ekspozycji osocza na lek porównywalnej do ekspozycji stwierdzanej po dawce 350 mg/m<sup>2</sup> u osób chorych na raka o normalnych parametrach wątrobowych.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W warunkach *in vitro* w badaniu aberracji chromosomalnych na komórkach CHO oraz w warunkach *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy wykazano mutagenne działanie irynotekanu oraz SN-38.

Jednakże w teście Ames wykazano brak jakiegokolwiek potencjału mutagennego.

U szczurów leczonych raz w tygodniu przez 13 tygodni przy maksymalnej dawce 150 mg/m<sup>2</sup> (o ponad połowę mniejszej niż dawka zalecana dla ludzi) w ciągu 91 tygodni po zakończeniu terapii nie zgłoszono żadnych guzów związanych z leczeniem.

Badania toksyczności irynotekanu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym przeprowadzono u myszy, szczurów i psów. Najważniejsze działania toksyczne obserwowano w układach krwiotwórczym i chłonnym. U psów zgłaszano opóźnioną biegunkę powiązaną z zanikiem i nekrozą ogniskową błony śluzowej jelit. U psów obserwowano także łysienie.

Nasilenie tych działań zależało od dawki. Działania te były odwracalne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sorbitol, kwas mlekowy, sodu wodorotlenek i kwas solny (w celu dostosowania pH do wartości 3,5) oraz woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu Irinotecan Kohne nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza podanymi w punkcie 6.6 (patrz także punkt 4.2).

### **6.3 Okres ważności**

Okres trwałości nieotwartych fiolek wynosi 24 miesiące.

Produkt Irinotecan Kohne należy wykorzystać bezpośrednio po otwarciu, ponieważ nie zawiera on konserwantów przeciwdrobnoustrojowych. Jeśli odtworzenie lub rozcieńczenie jest przeprowadzane w ścisłych warunkach aseptycznych (np. na ławie z laminarnym przepływem powietrza), roztwór należy wykorzystać (tj. należy zakończyć infuzję) w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej lub w ciągu 24 godzin (przechowywanie w temperaturze od 2°C 8°C).

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność leku w trakcie stosowania (*in-use stability*), w workach z PCV z 5% roztworem glukozy do infuzji lub 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji, przez 24 godziny w temp. 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy wykorzystać niezwłocznie po odtworzeniu. Jeśli nie jest on wykorzystywany natychmiast, za warunki i czas przechowywania w trakcie stosowania odpowiada użytkownik; produkt zazwyczaj można przechowywać przed wykorzystaniem nie dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, o ile rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych warunkach aseptycznych poddanych walidacji.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Jedna fiołka z brunatnego szkła (typu I) o poj. 2 lub 5 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu flip off., w tekturowym pudełku.

1, 2, 5, 10 fiolek zawierających 2 ml produktu Irinotecan Kohne

1, 2, 5, 10 fiolek zawierających 5 ml produktu Irinotecan Kohne

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

*Przygotowanie produktu leczniczego do stosowania*

Podobnie jak w przypadku wszystkich środków przeciwnowotworowych podczas

przygotowywania produktu Irinotecan Kohne należy zachować ostrożność. Rozcieńczenie powinno być przeprowadzane przez wyszkolony personel w warunkach aseptycznych w wyznaczonym do tego celu obszarze. Należy podjąć środki ostrożności w celu uniknięcia kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi.

### *Instrukcja rozcieńczania*

Produkt Irinotecan Kohne, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony do wlewu dożylnego jedynie po rozcieńczeniu przed podaniem za pomocą zalecanych rozcieńczalników, tj. albo 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji, albo 5% roztworem dekstrozy do infuzji. Należy pobrać aseptycznie wymaganą ilość produktu Irinotecan Kohne z fiolki za pomocą kalibrowanej strzykawki i wstrzyknąć do worka lub butelki do infuzji o poj. 250 ml zawierającego/zawierającej 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór dekstrozy. Płyn infuzyjny należy następnie dokładnie wymieszać, obracając worek lub butelkę rękoma. Jeśli w fiolkach lub po odtworzeniu stwierdzi się jakikolwiek osad, produkt należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami postępowania ze środkami cytotoksycznymi.

Instrukcja zabezpieczenia przy przygotowywaniu roztworu irynotekanu do infuzji

1. Należy używać komory ochronnej oraz nosić rękawice ochronne i fartuch ochronny. Jeśli komora ochronna nie jest dostępna, należy używać maski ochronnej oraz okularów ochronnych.
2. Otwarte pojemniki, takie jak fiolki do iniekcji oraz butelki infuzyjne oraz zużyte kaniule, strzykawki, cewniki, rurki oraz pozostałości środków cytostatycznych powinny być uznawane za odpady niebezpieczne i należy je usuwać zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z ODPADAMI NIEBEZPIECZNYMI.
3. W przypadku rozlania postępować zgodnie z następującą instrukcją:
  - ubrać odzież ochronną,
  - zebrać stłuczone szkło i umieścić w pojemniku na ODPADY NIEBEZPIECZNE,
  - odpowiednio spłukać skażone powierzchnie obfitą ilością zimnej wody,
  - następnie dokładnie wytrzeć spłukane powierzchnie; materiały użyte do wycierania usunąć jako ODPADY NIEBEZPIECZNE.
4. W przypadku kontaktu irynotekanu ze skórą obszar skóry należy spłukać dużą ilością bieżącej wody, a następnie umyć mydłem i wodą. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi przemyć dokładnie wodą obszar kontaktu.  
W razie uczucia dyskomfortu skontaktować się z lekarzem.
5. W przypadku kontaktu irynotekanu z oczami dokładnie przemyć oczy dużą ilością wody. Niezwłocznie skontaktować się z okulistą.

### *Usuwanie*

Wszystkie elementy stosowane do przygotowywania i podawania irynotekanu lub w inny sposób wchodzące w kontakt z irynotekaniem powinny być usuwane zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania ze związkami cytotoksycznymi.

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

Kohne Pharma GmbH  
Schallbruch 1, 42781 Haan  
Niemcy

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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