

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg *Irinotecan hydrochloridum trihydratum* (trójwodnego chlorowodorku irynotekanu, co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

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

Jedna fiolka o pojemności 6 ml zawiera 100 mg trójwodnego chlorowodorku irynotekanu, co odpowiada 86,65 mg irynotekanu.

Substancja pomocnicza: sorbitol

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Sterylny, przezroczysty, żółty, stężony roztwór o pH 3,0 - 4,0 i osmolarności 265-320 mosmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irinotecan Pharma - Data jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii w związku z zaawansowanym rakiem,
- w monoterapii u pacjentów po bezskutecznym leczeniu 5-fluorouracylem.

Irinotecan Pharma - Data w skojarzeniu z cetuksymabem wskazany jest do stosowania w leczeniu pacjentów z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. Epidermal Growth Factor Receptor) wskazującym na przerzutowy rak okrężnicy lub odbytnicy, po bezskutecznej terapii cytostatycznej z udziałem irynotekanu.

Irinotecan Pharma - Data w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym oraz bewacyzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka odbytnicy lub okrężnicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek przeznaczony jest wyłącznie do leczenia dorosłych. Roztwór do infuzji Irinotecan Pharma - Data należy podawać do żyły obwodowej lub środkowej.

Zalecane dawkowanie

Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych):

Zalecana dawka Irinotecan Pharma - Data wynosi 350 mg/m² i jest podawana raz na trzy tygodnie, w infuzji dożylniej trwającej od 30 do 90 minut (patrz punkt 4.4 i 6.6).

Terapia skojarzona (u pacjentów wcześniej nieleczonych):

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5- fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) zostało ocenione w poniższych schematach dawkowania (patrz punkt 5.1):

- Podawanie Irinotecan Pharma - Data z 5FU/FA co 2 tygodnie

Zalecana dawka Irinotecan Pharma - Data wynosi 180 mg/m²raz na 2 tygodnie w infuzji dożylniej trwającej od 30 do 90 minut, po zakończeniu której następuje infuzja dożylna kwasu folinowego i 5-fluorouracylu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania Irinotecan Pharma - Data jednocześnie z cetuksymabem można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego opracowanej dla cetuksymabu.

Zwykle stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnich cyklach poprzedzających leczenie z udziałem irynotekanu. Irinotecan Pharma - Data nie może być podawany wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu infuzji cetuksymabu.

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

Modyfikacje dawkowania

Irinotecan Pharma - Data należy 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 całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z podawaniem produktu.

Kolejny kurs terapii należy rozpocząć od zmniejszonej dawki Irinotecan Pharma - Data i 5-FU (jeśli jest stosowany) w zależności od najwyższego stopnia działań niepożądanych, które wystąpiły po poprzedniej infuzji. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby mogły ustąpić działania niepożądane związane z podawaniem produktu.

Dawkę Irinotecan Pharma - Data i (lub) 5-FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć o 15-20% w razie wystąpienia następujących działań niepożądanych:

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

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

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

Sposób podawania

Irynotekan jest cytostatykiem. Informacje o specjalnych środkach ostrożności dotyczących usuwania, rozcieńczenia i przygotowywania produktu do stosowania znajdują się w punkcie 6.6. Irynotekanu nie należy podawać w dożylnym bolusie lub w infuzji dożylnej krótszej niż 30 minut lub dłuższej niż 90 minut.

Czas trwania leczenia

Leczenie Irinotecan Pharma - Data należy kontynuować, aż do wystąpienia obiektywnie stwierdzonej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: W monoterapii: U pacjentów ze stanem sprawności ≤ 2 wg WHO dawkę początkową Irinotecan Pharma - Data należy dostosować do stężenia bilirubiny (do 3-krotnej wartości górnej granicy normy (ang. ULN - the upper limit of the normal range)). U tych pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50%, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), dlatego ryzyko toksyczności hematologicznej jest większe. W tej grupie pacjentów zaleca się cotygodniowe wykonywanie morfologii krwi z rozmazem.

- u pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 razy większe niż górna granica normy, zalecana dawka Irinotecan Pharma - Data wynosi 350 mg/m^2 ,
- u pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3-krotnie większego niż górna granica normy, zalecana dawka Irinotecan Pharma - Data wynosi 200 mg/m^2 ,
- pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, nie należy leczyć Irinotecan Pharma - Data (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak jest danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych Irinotecan Pharma - Data w terapii skojarzonej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie zaleca się stosowania Irinotecan Pharma - Data u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ produktu nie badano w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie prowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak w tej grupie pacjentów należy ostrożnie ustalać dawkę produktu w związku z częstszym pogorszeniem czynności narządów. Pacjenci z tej grupy wymagają bardziej intensywnego monitorowania (patrz punkty 4.4).

Dzieci: Irynotekanu nie należy podawać dzieciom.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.2).
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości na trójwodny chlorowodorek irynotekanu lub na substancję pomocniczą roztworu do infuzji Irinotecan Pharma - Data w wywiadzie.
- Ciąża i laktacja (patrz punkty 4.6 i 4.4).
- Stężenie bilirubiny >3 razy większe od wartości górnej granicy normy (patrz punkt 4.4).

- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan sprawności >2 wg WHO.
- Jednoczesne stosowanie dziurawca (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe przeciwwskazania dotyczące cetuksymabu lub bewacyzumabu zawarte są w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla tych produktów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Irinotecan Pharma - Data należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia chemioterapii cytotoksycznej, w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Ze względu na rodzaj i częstość działań niepożądanych, irinotecan należy przepisywać w poniższych przypadkach wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści z jego stosowania przewyższają możliwe ryzyko:

- U pacjentów z dużym ryzykiem działania toksycznego, zwłaszcza znajdujących się w stanie sprawności =2 wg WHO.
- W nielicznych przypadkach, gdy pacjenci nie są w stanie stosować się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowej i przedłużonej terapii przeciwbiegunkowej i picia dużych ilości napojów po wystąpieniu opóźnionej biegunki). W takich przypadkach zaleca się hospitalizację pod ścisłą obserwacją.

Irinotecan w monoterapii jest zwykle stosowany w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie. Niemniej jednak, w przypadku pacjentów wymagających ściślejszej kontroli lub szczególnie zagrożonych ciężką neutropenią można wziąć pod uwagę schemat podawania produktu raz na tydzień (patrz punkt 5).

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o ryzyku opóźnionej biegunki, która może wystąpić po upływie ponad 24 godzin po podaniu irinotekanu i w każdej chwili przed kolejnym podaniem produktu. W monoterapii pierwszy płynny stolec występował średnio piątego dnia po infuzji irinotekanu. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego o wystąpieniu biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Do grupy pacjentów szczególnie podatnych na wystąpienie biegunki należą pacjenci po uprzedniej radioterapii okolic brzucha/miednicy, pacjenci z hiperleukocytozą w badaniu wyjściowym, pacjenci w stanie sprawności ≥ 2 wg WHO i kobiety. Biegunka, jeśli nie jest odpowiednio leczona, może zagrażać życiu pacjenta, szczególnie w przypadku występującej jednocześnie neutropenii.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć picie dużych ilości napojów zawierających elektrolity oraz zastosować odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. Szpital, w którym będzie podany irinotecan, wypisze pacjentowi receptę na lek przeciwbiegunkowy. Po wypisaniu ze szpitala pacjent powinien zakupić przepisane leki, aby w razie wystąpienia biegunki móc natychmiast rozpocząć jej leczenie. Ponadto, w przypadku pojawienia się biegunki pacjent musi poinformować o tym lekarza prowadzącego lub szpital, w którym podano irinotecan.

Aktualnie zalecana terapia przeciwbiegunkowa obejmuje duże dawki loperamidu (dawka początkowa 4 mg, następnie dawka 2 mg podawana co 2 godziny). Terapię należy kontynuować przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego płynnego stolca. Nie wolno modyfikować dawki. W takich dawkach w żadnym przypadku nie powinno się podawać loperamidu dłużej niż przez 48 godzin, ze względu na ryzyko niedrożności porażennej jelit, i krócej niż przez 12 godzin.

W przypadku gdy biegunce towarzyszy ciężka neutropenia (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$), oprócz leczenia przeciwbiegunkowego należy stosować profilaktycznie antybiotyki o szerokim zakresie działania.

Oprócz leczenia antybiotykami zaleca się szpitalne leczenie biegunki w następujących przypadkach:

- biegunka z towarzyszącą gorączką,
- ciężka biegunka (wymagająca dożylnego nawodnienia),
- biegunka nie ustępująca po 48 godzin od rozpoczęcia terapii loperamidem w dużych dawkach.

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

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

Hematologia

Podczas leczenia irynotekanem zaleca się cotygodniowe badanie krwi. Pacjentów należy poinformować o ryzyku neutropenii i znaczeniu gorączki. W przypadku neutropenii z gorączką (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ i liczba neutrofilów $\leq 1000/\text{mm}^3$) należy natychmiast podjąć leczenie szpitalne, stosując dożylnie antybiotyki o szerokim zakresie działania.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie hematologiczne działania niepożądane zaleca się zmniejszenie dawki w dalszym stosowaniu produktu (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką biegunką istnieje większe ryzyko zakażenia i toksyczności hematologicznej. U pacjentów z ciężką biegunką należy wykonać badanie morfologii krwi z rozmazem.

Zaburzenia czynności wątroby

Przed rozpoczęciem terapii oraz przed każdym cyklem terapii należy wykonać testy czynnościowe wątroby.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny od 1,5 do 3-krotnie większego niż wartość górnej granicy normy jest zmniejszony klirens irynotekanu (patrz punkt 5) i stąd większe ryzyko toksyczności hematologicznej. U tej grupy pacjentów należy co tydzień wykonywać badanie morfologii krwi z rozmazem. W przypadku pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy, (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem irynotekanu zaleca się profilaktyczne podanie leku przeciwwymiotnego. Nudności i wymioty były zgłaszane często. Pacjentów, u których wystąpią wymioty i opóźniona biegunka, należy możliwie jak najszybciej hospitalizować.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (wczesna biegunka oraz inne objawy, takie jak pocenie się, skurcze brzucha, łzawienie, zwężenie źrenic i zwiększone wydzielanie śliny), o ile nie ma przeciwwskazań, należy podać siarczan atropiny (podskórnie, w dawce 0,25 mg (patrz punkt 4.8)). Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z astmą. W przypadku wystąpienia ostrego i ciężkiego zespołu cholinergicznego zaleca się profilaktyczne podanie siarczanu atropiny z kolejnymi dawkami irynotekanu.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas leczenia irynotekaniem niezbyt często może wystąpić śródmiąższowe zapalenie płuc objawiające się zmianami naciekowymi w płucach. Śródmiąższowe zapalenie płuc może prowadzić do śmierci. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc są: stosowanie leków pneumotoksycznych, radioterapia oraz podawanie czynników stymulujących rozwój kolonii. U pacjentów z czynnikami ryzyka należy przed leczeniem oraz podczas leczenia irynotekaniem prowadzić uważną obserwację ewentualnych objawów dotyczących układu oddechowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na częstsze zaburzenia czynności narządów wewnętrznych, a zwłaszcza wątroby, u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność, planując wielkość dawki irynotekanu (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niedrożnością jelit

Dopóki nie ustąpi niedrożność jelit, pacjentom nie wolno podawać irynotekanu (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Inne

Ze względu na zawartość sorbitolu, produkt nie nadaje się do stosowania w przypadku wrodzonej nietolerancji fruktozy. W sporadycznych przypadkach występowały: zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie tętnicze lub niewydolność krążenia u pacjentów odwodnionych na skutek biegunki i (lub) wymiotów albo posocznicy. Pacjenci otrzymujący irynotekan muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z silnymi inhibitorami (np. ketokonazolu) lub z induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, dziurawcem), gdyż może to zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć możliwości interakcji irynotekanu z lekami hamującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Ponieważ irynotekan ma działanie hamujące na czynność cholinesterazy,

leki hamujące czynność cholinesterazy mogą przedłużyć blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez suksametonium i usuwać blokadę nerwowo-mięśniową po lekach niedepolaryzujących.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych indukujących cytochrom CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) zmniejsza narażenie na działanie irynotekanu, SN-38 i glukuronidu SN-38 oraz ogranicza skutki farmakodynamiczne.

Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych powodował zmniejszenie AUC SN-38 i glukuronidu SN-38 o 50% lub więcej. Poza indukcją enzymów cytochromu P-450 3A4 wzmożona glukuronidacja i wzmożone wydalenie żółciowe mogą odgrywać rolę w ograniczeniu narażenia na działanie irynotekanu oraz jego metabolitów.

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

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

W małym badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym stosowano jednocześnie irynotekan w dawce 350 mg/m² oraz dziurawiec (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w surowicy o 42%.

Dziurawiec podwyższa stężenie SN-38 w surowicy. Dlatego nie należy stosować irynotekanu jednocześnie z dziurawcem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schemacie terapii skojarzonej nie wpływa na parametry farmakokinetyczne irynotekanu.

Brak jest dowodów na to, że profil bezpieczeństwa stosowania irynotekanu zmienia się pod wpływem stosowania cetuksymabu i odwrotnie.

W jednym z badań stężenia irynotekanu były podobne u pacjentów otrzymujących irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym oraz w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem. Stężenie czynnego metabolitu irynotekanu, SN-38, analizowano w podgrupach pacjentów (około 30 osób w każdej badanej grupie). Stężenie SN-38 było wyższe średnio o 33% u pacjentów otrzymujących irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi irynotekan jedynie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym. Ze względu na znaczne różnice między poszczególnymi pacjentami oraz ograniczoną liczebność badanych grup, nie można jednoznacznie stwierdzić, czy zaobserwowane zwiększenie stężenia SN-38 było efektem stosowania bewacyzumabu. Stwierdzono nieznacznie częstsze występowanie biegunki i leukopenii. Donoszono o częstszym zmniejszaniu dawki irynotekanu u pacjentów otrzymujących irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem.

U pacjentów, u których podczas jednoczesnego stosowania irynotekanu i bewacyzumabu wystąpi ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia, należy zmienić dawkę irynotekanu, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak jest danych o stosowaniu irynotekanu u kobiet ciężarnych. U królików i szczurów udowodniono embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne działanie irynotekanu. Irinotecan Pharma - Data nie należy stosować w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące irynotekan należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę. W razie zajścia w ciążę powinny one niezwłocznie zawiadomić o tym lekarza prowadzącego leczenie irynotekaniem. Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni otrzymujący irynotekan muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie i przez przynajmniej trzy miesiące po zakończeniu leczenia.

Laktacja

W mleku samic szczurów wykryto irynotekan znakowany ^{14}C . Nie wiadomo, czy **Irinotecan Pharma - Data** przenika do mleka ludzkiego. Podczas leczenia Irinotecan Pharma - Data należy przerwać karmienie piersią w związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt (patrz punkt 4.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, w ciągu 24 godzin od podania Irinotecan Pharma - Data oraz przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługą urządzeń mechanicznych w razie wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisane poniżej odnoszą się do irynotekanu. Brak jest dowodów, by cetuksymab zmieniał profil bezpieczeństwa stosowania irynotekanu lub odwrotnie. Podczas jednoczesnego stosowania z cetuksymabem dodatkowe działania niepożądane były takie, jakich się spodziewano w związku z zastosowaniem cetuksymabu (m.in. wysypka trądzikopodobna - 88%). Zalecane jest zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dotyczącą cetuksymabu.

Dane dotyczące działań niepożądanych związanych z równoczesnym stosowaniem bevacizumabu można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla tego produktu.

Wymienione niżej działania niepożądane, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu, pochodzą z wyników badań grupy 765 pacjentów otrzymujących produkt w zalecanej dawce 350 mg/m^2 w monoterapii i grupy 145 pacjentów leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5-FU/FA, w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m^2 .

Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Najczęściej występującym ($> 1/10$) działaniem niepożądanym wpływającym na ograniczenie dawki irynotekanu jest opóźniona biegunka (występująca po ponad 24 godzinach po podaniu leku) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego łącznie z neutropenią, niedokrwistością i trombocytopenią.

Zaburzenia żołądka i jelit

Opóźniona biegunka

Biegunka (występująca po ponad 24 godzinach od podania produktu) jest działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę irynotekanu.

W monoterapii:

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania podczas biegunki. Spośród ocenianych cykli leczenia ciężką biegunkę obserwowano w 14% cykli. Średni czas od infuzji irynotekanu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosił pięć dni.

W terapii skojarzonej:

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących leczenia tego objawu. Spośród ocenianych cykli leczenia ciężką biegunkę obserwowano w 3,9% cykli.

Odnotowano niezbyt częste przypadki rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, z których jeden został potwierdzony bakteriologicznie (*Clostridium difficile*).

Nudności i wymioty

W monoterapii:

Bardzo często: Ostre nudności i wymioty wystąpiły u około 10% pacjentów, u których stosowano leki przeciwwymiotne.

W terapii skojarzonej:

Często: Odsetek ciężkich nudności i wymiotów był mniejszy (odpowiednio 2,1% i 2,8% pacjentów).

Odwodnienie

Często: Zgłaszano przypadki odwodnienia związanego z biegunką i (lub) wymiotami.

Niezbyt często: Obserwowane przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego lub niewydolności sercowo-krażeniowej u pacjentów, którzy byli odwodnieni z powodu biegunki i (lub) wymiotów.

Inne zaburzenia żołądka i jelit

Często: Zaparcia związane z zastosowaniem irynotekanu i (lub) loperamidu obserwowano:

- w monoterapii: u mniej niż 10% pacjentów
- i w terapii skojarzonej: u 3,4% pacjentów.

Niezbyt często: Niedrożność jelit lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Rzadko: Zapalenie okrężnicy, w tym zapalenie kątnicy, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy oraz perforacja jelit. Inne objawy o łagodnym przebiegu to: brak łaknienia, bóle brzucha i zapalenie błony śluzowej.

Były przypadki objawowego lub bezobjawowego zapalenia trzustki związane z leczeniem irynotekaniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia była odwracalna i niekumulacyjna, a średni czas do jej największego nasilenia wynosił 8 dni, zarówno w przypadku monoterapii jak i w terapii skojarzonej.

W monoterapii:

Bardzo często: Neutropenię obserwowano u 78,7% pacjentów, przy czym u 22,6% pacjentów w postaci ciężkiej (liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła $< 500/\text{mm}^3$). Spośród ocenionych cykli leczenia u 18% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$, w tym u 7,6% liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $500/\text{mm}^3$.

Całkowite wyleczenie uzyskano po 22 dniach.

Niedokrwistość stwierdzono u 58,7% pacjentów (8% z hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$ i 0,9 % z hemoglobina $< 6,5 \text{ g/dl}$).

Przypadki infekcji wystąpiły u 10,3% pacjentów (2,5% cykli leczenia).

Często: Gorączkę z ciężką neutropenią odnotowano u 6,2% pacjentów i w 1,7% cykli leczenia.

U około 5,3% pacjentów (i w 1,1% cykli leczenia) zakażeniom towarzyszyła ciężka neutropenia, która była przyczyną zgonu w dwóch przypadkach.

Trombocytopenię ($< 100\,000/\text{mm}^3$) odnotowano u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli leczenia, w tym liczbę płytek krwi $< 50\,000/\text{mm}^3$ u 0,9% pacjentów i w 0,2% cykli leczenia.

W ciągu 22 dni wyleczenie nastąpiło u prawie wszystkich pacjentów.

W terapii skojarzonej:

Bardzo często: Neutropenie obserwowano u 82,5% pacjentów, przy czym u 9,8% w postaci ciężkiej (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 500/\text{mm}^3$). Spośród ocenionych cykli leczenia u 67,3% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$, w tym u 2,7% liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $500/\text{mm}^3$.

Całkowite wyleczenie uzyskano po 7-8 dniach.

Niedokrwistość odnotowano u 97,2% pacjentów (2,1% z hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$).

Trombocytopenię ($< 100\,000/\text{mm}^3$) obserwowano u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli leczenia. Nie obserwowano ciężkiej trombocytopenii ($< 50\,000/\text{mm}^3$).

Często: Gorączkę z ciężką neutropenią odnotowano u 3,4% pacjentów i w 0,9% cykli leczenia.

Przypadki zakażenia wystąpiły u około 2% pacjentów (0,5% cykli leczenia) i miały związek z ciężką neutropenią u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli leczenia), która była przyczyną śmierci w jednym przypadku.

Bardzo rzadko: Po dopuszczeniu produktu do obrotu odnotowano jeden przypadek obwodowej trombocytopenii z obecnością przeciwciał przeciwplatek.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: U pacjentów z posocznica obserwowano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności sercowo-krażeniowej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 12% pacjentów leczonych w monoterapii.

Często: Ostry zespół cholinergiczny. Ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny wystąpił u 9% pacjentów w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów w terapii skojarzonej. Główne objawy tego zespołu określono jako: wczesną biegunkę oraz wiele innych objawów w tym bóle brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i zwiększone wydzielanie śliny, występujące w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu infuzji dożylniej irynotekanu. Wymienione objawy ustępowały po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Astenia o ciężkim przebiegu występowała u mniej niż 10% pacjentów leczonych w monoterapii oraz u 6,2% leczonych w terapii skojarzonej. Nie ustalono wyraźnego związku przyczynowego między tymi objawami a podawaniem irynotekanu. Gorączka bez zakażenia oraz bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 6,2% chorych leczonych w terapii skojarzonej.

Niezbyt często: Odnotowano łagodną reakcję w miejscu podania infuzji.

Zaburzenia serca

Podczas podawania lub po podaniu infuzji odnotowano rzadkie przypadki nadciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Śródmiąższowe zapalenia płuc objawiające się naciekami płucnymi. Wśród objawów wczesnych obserwowano uczucie duszności (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Odwracalne łysienie

Niezbyt często: Łagodne reakcje skórne.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Łagodne reakcje alergiczne.

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Wczesne objawy takie jak: skurcze mięśniowe oraz parestezja.

Badania diagnostyczne

Często: W monoterapii obserwowano przemijający i mały lub umiarkowany wzrost aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej albo stężenia bilirubiny w surowicy, odpowiednio u 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów bez przerzutów do wątroby.

Przemijające, małe lub umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało u 7,3% pacjentów. W terapii skojarzonej zaobserwowano przemijające stężenie bilirubiny w surowicy stopnia 3 odpowiednio u 1% pacjentów.

Bardzo często: W terapii skojarzonej przemijającą aktywność w surowicy (stopnia 1 i 2) albo aminotransferaz (AlAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej albo stężenie bilirubiny stwierdzano odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez przerzutów do wątroby.

Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy.

Rzadko: Hipokaliemia i hiponatremia głównie w związku z występowaniem biegunki i wymiotów.

Zaburzenia z układu nerwowego

Bardzo rzadko: Przemijające zaburzenia mowy związane z infuzją irynotekanu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu po podaniu dawki około dwukrotnie większej niż zalecana dawka terapeutyczna, które może zakończyć się śmiercią. Do najbardziej istotnych działań niepożądanych należały ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie ma antidotum na irynotekan. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, zapobiegające odwodnieniu w wyniku biegunki oraz leczyć powikłania związane z zakażeniami.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne

Lek cytostatyczny, inhibitor topoizomerazy I: Kod ATC: L01XX19

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, który działa jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. W większości tkanek jest metabolizowany przez karboksyloesterazę do SN-38. Związek ten jest bardziej czynny niż irynotekan w oczyszczonej topoizomerazie I i ma silniejsze działanie cytotoksyczne wobec kilku linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich.

Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN-38 powoduje jednoniciowe uszkodzenia DNA, co blokuje replikację DNA i jest przyczyną cytotoksycznego działania. To działanie cytotoksyczne jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S.

In vitro irynotekan i SN-38 nie są w istotnym stopniu rozpoznawane przez glikoproteinę P (MDR), a irynotekan wykazuje działanie cytotoksyczne w stosunku do linii komórkowych opornych na doksorubicynę i winblastynę.

Ponadto irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* przeciwko

modelowym nowotworom mysim (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MAI6/C, gruczolakoraki okrężnicy C38 i C51) i przeciwko nowotworom ludzkim ksenogenicznym (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka MX-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan przeciwdziała również nowotworom wykazującym ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczka P388 oporna na winkrystynę i doksorubicynę).

Oprócz działania przeciwnowotworowego, najistotniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest działanie hamujące acetylocholinoesterazę.

Dane kliniczne

W terapii skojarzonej pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym nabłonkowym rakiem okrężnicy i odbytnicy

W skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym

Badanie III fazy przeprowadzono z udziałem 385 pacjentów z uprzednio nieleczonym przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy, którzy otrzymali irynotekan jako leczenie pierwszego rzutu w schemacie dawkowania dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub tygodniowym. W każdym schemacie dwutygodniowym, pierwszego dnia po podaniu irynotekanu w dawce 180 mg/m² pacjenci otrzymali kwas folinowy (200 mg/m² we infuzji trwającej 2 godziny) i 5-fluorouracyl (400 mg/m² w bolusie dożylnym, po którym podano 600 mg/m² w infuzji dożylnej trwającej 22 godziny). W drugim dniu kwas folinowy i 5-fluorouracyl podano w tych samych dawkach i według tego samego schematu podawania. W schemacie tygodniowym, po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m² podawano kwas folinowy (500 mg/m² w infuzji dożylnej trwającej dwie godziny), a następnie 5-fluorouracyl (2300 mg/m² w infuzji 24- godzinnej) przez sześć tygodni.

Skuteczność irynotekanu w terapii skojarzonej wg schematów dawkowania opisanych powyżej oceniono u 198 pacjentów:

	Schematy terapii skojarzonej (n=198)		Schemat tygodniowy (n=50)		Schemat dwutygodniowy (n=148)	
	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA
Odsetek odpowiedzi (%)	40,8 *	23,1	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
wartość P	P<0,001		P=0,045		P=0,005	
Średni czas do postępu choroby (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
wartość P	P<0,001		NZ		P=0,001	
Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
wartość P	NZ		P=0,043		NZ	
Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie ;	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6

stabilizacji choroby (miesiące)						
wartość P	P<0,001		NZ		P=0,003	
Średni czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
wartość p	P=0,0014		NZ		P<0,001	
Średni czas przeżycia (miesiące)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
wartość P	P=0,028		NZ		P=0,041	

FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NZ: nieznaczący

* - wg analizy grup pacjentów zgodnie z protokołem

W schemacie tygodniowym ciężka biegunka wystąpiła u 44,4% pacjentów leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej z 5FU/FA i u 25,6% pacjentów leczonych tylko 5FU/FA. Ciężka neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm³) wystąpiła u 5,8% pacjentów leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej z 5FU/FA i u 2,4% pacjentów leczonych tylko 5FU/FA.

Ponadto średni czas do definitywnego pogorszenia stanu sprawności był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej irynotekan w terapii skojarzonej z 5FU/FA niż w grupie otrzymującej tylko 5FU/FA (p=0,046).

Jakość życia oceniano w badaniu III fazy przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Definitywne pogorszenie zawsze występowało później w grupach leczonych irynotekanem. Ogólny stan zdrowia/jakość życia były lepsze w grupie otrzymującej irynotekan w skojarzeniu, co, pomimo że różnica była nieznaczna, wykazało, że skuteczność irynotekanu w skojarzeniu nie wpływa na pogorszenie jakości życia.

W terapii skojarzonej z bewacyzumabem

Działanie bewacyzumabu w skojarzeniu z irynotekanem /5FU/FA w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka okrężnicy lub odbytnicy zostało ocenione w losowym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą otrzymującą aktywne leczenie (badanie AVF2107g).

Dodanie bewacyzumabu do skojarzenia irynotekan /5FU/FA spowodowało statystycznie istotne przedłużenie całkowitego czasu przeżycia. Kliniczna korzyść, której miarą jest przedłużenie czasu przeżycia, została zanotowana we wszystkich określonych wcześniej podgrupach pacjentów, ze względu na wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację pierwotnej zmiany nowotworowej, liczbę narządów objętych procesem chorobowym i czas od pojawienia się przerzutów. Można również zapoznać się Charakterystyką Produktu Leczniczego opracowanej dla bewacyzumab. Wyniki oceny skuteczności badania AVF2107g zostały przedstawione poniżej.

	AVF2107g	
	Ramię 1 Irynotekan/5FU/FA + placebo	Ramię 2 Irynotekan/5FU/FA + Avastin ^a
Liczba pacjentów	411	402

Całkowity czas przeżycia		
Średni czas (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29-16,99	18,46-24,18
Stopień ryzyka ^b		0,660
wartość P		0,00004
Czas przeżycia bez progresji		
Średni czas (miesiące)	6,2	10,6
Stopień ryzyka		0,54
wartość P		<0,0001
Całkowity stopień odpowiedzi		
Stopień (%)	34,8	44,8
95% przedział ufności	30,2-39,6	39,9-49,8
wartość P		0,0036
Czas trwania odpowiedzi		
Średni czas (miesiące)	7,1	10,4
25-75 percentyl (miesiące)	4,7-11,8	6,7-15,0

^a5 mg/kg co dwa tygodnie

^bw stosunku do ramienia kontrolnego

W monoterapii leczenia drugiego rzutu pacjentów z przerzutowym nabłonkowym rakiem okrężnicy i odbytnicy :

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

	Faza III					
	Irynotekan w porównaniu do leczenia podtrzymującego			Irynotekan w porównaniu do 5FU		
	Irynotekan	leczenie podtrzymujące	Wartości p	Irynotekan	5FU	Wartości P
	N=183	N=90		N=127	N=129	
Przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach (%)	Nd	Nd		33,5 *	26,7	P=0,03
Przeżycie po 12 miesiącach (%)	36,2 *	13,8	P=0,0001	44,8 *	32,4	P=0,0351
Średni czas przeżycia (miesiące)	9,2*	6,5	P=0,0001	10,8*	8,5	P=0,0351

Nd: nie dotyczy

* Różnica statystycznie znacząca

W badaniach II fazy, przeprowadzonych w grupie 455 pacjentów otrzymujących lek w 3-tygodniowym schemacie leczenia, przeżycie bez progresji choroby wynosiło 30% po 6 miesiącach leczenia, a średni czas przeżycia - 9 miesięcy. Średni czas do progresji choroby wynosił 18 tygodni.

Dodatkowo przeprowadzono nie porównawcze badania II fazy w grupie 304 pacjentów leczonych w tygodniowym schemacie dawkowania. Pacjenci otrzymywali 125 mg/m² irynotekanu w infuzji dożylniej trwającej 90 minut przez 4 kolejne tygodnie, a następnie mieli 2 tygodnie przerwy w podawaniu produktu. W badaniach tych średni czas do wystąpienia progresji choroby wynosił 17 tygodni, a średni czas przeżycia - 10 miesięcy. Obserwowano podobny profil bezpieczeństwa stosowania podczas tygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową 125 mg/m², w porównaniu z 3-tygodniowym schematem dawkowania. Średni czas do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosił 11 dni.

Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem po nieskutecznej terapii cytostatycznej z udziałem irynotekanu:

Skuteczność podania skojarzonego cetuksymabu z irynotekanem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Łącznie terapię skojarzoną otrzymało 356 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, wykazującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, po bezskutecznej terapii cytotoksycznej z udziałem irynotekanu. U pacjentów tych ocena w skali sprawności Karnofsky'ego nie była niższą niż 60; a dla większości chorych była równa lub większa niż 80.

Badanie EMR 62 202-007: Badanie losowe, porównujące terapię skojarzoną cetuksymabem i irynotekanem (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów).

Badanie IMCL CP02-9923: Badanie otwarte bez grupy kontrolnej oceniające terapię skojarzoną u 138 pacjentów.

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

Badanie	Liczba chorych	Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR)		Odsetek kontroli choroby (DCR)		Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) (miesiące)		Całkowity czas przeżycia (OS) (miesiące)	
		n (%)	95% przedział ufności (CI)	n (%)	95% przedział ufności (CI)	Średni czas	95% przedział ufności (CI)	Mediana	95% przedział ufności (CI)
Cetuksymab + irynotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuksymab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

CI= przedział ufności, DCR = odsetek kontroli choroby (pacjenci z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub stabilizacją choroby przez okres co najmniej 6 tygodni), ORR= odsetek odpowiedzi obiektywnych (pacjenci z całkowitą odpowiedzią lub częściową odpowiedzią), OS= całkowity czas przeżycia, PFS= przeżycie 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 losowym nie wykazano wpływu na całkowity czas przeżycia (ryzyko względne 0,91, $p=0,48$).

Dane farmakokinetyczne/-farmakodynamiczne

Nasilenie poważnej toksyczności podczas leczenia irynotekaniem (np. leukopenia, neutropenia i biegunka) jest związane z narażeniem (AUC) na działanie leku i jego metabolitu, SN-38. W monoterapii zauważono znaczące korelacje pomiędzy toksycznością hematologiczną (zmniejszenie liczby białych krwinek i granulocytów obojętnochłonnych w nadirze) lub nasileniem biegunki, a wartościami AUC (pole pod krzywą stężeń) zarówno irynotekanu jak i jego metabolitu, SN-38.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu fazy I w grupie 60 pacjentów, stosowano dawki od 100 do 750 mg/m², które podawano w 30-minutowych infuzjach dożylnych powtarzanych co trzy tygodnie. Irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji. Średnia wartość klirensu osocznego wynosiła 15 l/h/m², a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) - 15 L/h/m². Średni okres półtrwania w osoczu irynotekanu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w fazie końcowej 14,2 godziny. SN-38 wykazywał

dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 13,8 godzin. Średnie stężenia irynotekanu i SN-38 osiągane pod koniec infuzji zalecanej dawki 350 mg/m², wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie pola powierzchni pod krzywą (AUC) - odpowiednio 34 µg-h/ml i 451 ng-h/ml. Dużą zmienność międzypersonalną w parametrach farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono w badaniach klinicznych II fazy w grupie 148 pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy, 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 surowicy 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 poprzednich cykli terapii oraz od schematu dawkowania.

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

Wyniki badań wyważania masowego i metabolicznego, w których stosowano irynotekan znakowany ¹⁴C wykazały, że ponad 50% dawki produktu podanego dożylnie wydala się w postaci niezmienionej, 33% jest eliminowane z kałem (w żółci), a 22% w moczu.

Co najmniej 12% podanej dawki można przypisać każdemu z dwóch następujących szlaków metabolicznych:

- hydroliza przy udziale karboksylesterazy do czynnego metabolitu SN-38; metabolit ten jest eliminowany z organizmu głównie przez glukuronidację i następnie wydalany z żółcią oraz w moczu (mniej niż 0,5% podanej dawki irynotekanu); glukuronowa pochodna SN-38 prawdopodobnie jest następnie hydrolizowana w jelitach.
- oksydacyjna przemiana końcowego pierścienia piperydyny z udziałem enzymów cytochromu P-450 3A, w wyniku których powstaje APC (pochodna kwasu aminowalerianowego) i NPC (główna pochodna aminowa), (patrz punkt 4.5).

W osoczu irynotekan występuje głównie w postaci niezmienionej, następnie w postaci APC, w postaci pochodnej glukuronidowej metabolitu SN-38 oraz w postaci metabolitu SN-38. Tylko metabolit SN-38 wykazuje znaczące działanie cytotoksyczne.

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny wynosi 1,5 do 3-krotnej górnej granicy normy, klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40%. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m² prowadzi do uzyskania stężenia w osoczu porównywalnego ze stężeniem uzyskiwanym u pacjentów z rakiem z prawidłowymi parametrami czynności wątroby, którym podawano irynotekan w dawce 350 mg/m².

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W warunkach *in vitro* wykazano działanie mutagenne Irinotecan Pharma - Data 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 produkt raz w tygodniu przez 13 tygodni w maksymalnej dawce 150 mg/m² (stanowiącej mniej niż połowę zalecanej dawki dla ludzi), nie stwierdzono

nowotworów będących następstwem podawania produktu w trakcie 91 tygodniowej obserwacji po zakończeniu podawania irynotekanu.

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

Nasilenie wymienionych objawów zależało od dawki i było przemijające.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol
Kwas mlekowy
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH
Kwas solny (do regulacji pH),
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 24 godziny w temp. 2-8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli nie jest zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu przed zastosowaniem, co zwykle nie powinno przekraczać 24 godzin w temp. 2 - 8°C, jeśli rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Irinotecan Pharma - Data 40 mg: jedna fiolka o pojemności 2 ml z brązowego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem i z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off i polipropylenową nakładką w tekturowym pudełku.

Irinotecan Pharma - Data 100 mg: jedna fiolka o pojemności 6 ml z brązowego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem i z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off i polipropylenową nakładką w tekturowym pudełku

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, podczas przygotowania i stosowania Irinotecan Pharma - Data konieczne jest zachowanie ostrożności. Wymaga się stosowania okularów ochronnych, maski i rękawic.

W przypadku kontaktu koncentratu irynotekanu lub roztworu do infuzji ze skórą należy natychmiast dokładnie zmyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu koncentratu irynotekanu lub roztworu do infuzji z błonami śluzowymi należy je natychmiast zmyć wodą.

Przygotowanie do podania dożylnego w infuzji

Podobnie jak w przypadku innych leków do wstrzykiwań, roztwór irynotekanu należy przygotować z zachowaniem zasad aseptyki (patrz punkt 6.3).

W przypadku zauważenia osadu w fiolkach lub w roztworze do infuzji, produkt należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami usuwania odpadów po lekach cytotoksycznych.

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

Usuwanie:

Wszystkie materiały używane do rozcieńczenia i podania należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami szpitalnymi usuwania odpadów leków cytotoksycznych.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharma-Data Ltd
19th Fokionos Negri str.
Lavrion
Attica 19500
Greece

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU < Do uzupełnienia na szczeblu krajowym >

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA < Do uzupełnienia na szczeblu krajowym >

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Irinotecan Pharma - Data 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Irinotecani hydrochloridum trihydricum

Nazwa tego produktu to Irinotecan Pharma - Data 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. W niniejszym dokumencie produkt będzie nazywany Irinotecan Pharma - Data

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może im zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Irinotecan Pharma - Data i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irinotecan Pharma - Data
3. Jak stosować lek Irinotecan Pharma - Data
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Irinotecan Pharma - Data
6. Inne informacje

1. CO TO JEST Irinotecan Pharma - Data I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Irinotecan Pharma - Data to koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawierający substancję czynną, irynotekanu chlorowodorek trójwodny.

Irinotecan Pharma - Data należy do grupy leków cytostatycznych (leki przeciwnowotworowe).

Irinotecan Pharma - Data jest stosowany w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy i odbytu u dorosłych, albo w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwnowotworowymi albo pojedynczo.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU Irinotecan Pharma - Data

Kiedy nie stosować leku Irinotecan Pharma - Data

- jeśli pacjent choruje lub chorował na nieswoiste zapalenia jelit i (lub) niedrożność jelit,
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na trójwodny chlorowodorek irynotekanu lub którykolwiek z pozostałych składników leku Irinotecan Pharma - Data (patrz lista składników w punkcie 6, Inne informacje),
- w ciąży lub w okresie karmienia piersią
- jeśli pacjent ma poważne schorzenia wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy ponad 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy),
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego (ostrą niewydolność szpiku kostnego),
- jeśli ogólny stan pacjenta jest zły wg klasyfikacji międzynarodowej (WHO > 2),
- jeśli pacjent stosuje naturalny lek, dziurawiec, (na depresję).

Jeśli pacjent przyjmuje lek w skojarzeniu z cetuksymabem, należy również przeczytać ulotkę dla pacjenta dla cetuksymabu.

Jeśli pacjent przyjmuje lek w skojarzeniu z bewacyzumabem, należy również przeczytać ulotkę dla pacjenta dla bewacyzumabu.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Irinotecan Pharma - Data i poinformować lekarza

Lek przeznaczony jest wyłącznie do leczenia dorosłych. Jeśli lek został przepisany dziecku, należy skontaktować się z lekarzem.

Szczególną ostrożność należy również zachować w przypadku pacjentów w podeszłym wieku.

Irinotecan Pharma - Data jest lekiem przeciwnowotworowym, dlatego podawany jest pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu tego rodzaju leków. Personel oddziału poinformuje pacjenta o wszystkich sprawach, na które trzeba zwracać szczególną uwagę w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Ta ulotka może ułatwić ich zapamiętanie.

1) Pierwsze 24 godziny po podaniu leku Irinotecan Pharma - Data

Podczas podawania Irinotecan Pharma - Data (30-90 min) i krótko po zakończeniu podawania u pacjenta mogą pojawić się niektóre z następujących objawów:

- biegunka
- pocenie się
- ból brzucha
- łzawienie oczu
- zaburzenia widzenia
- nadmierne wydzielanie śliny

Objawy takie określane są terminem ostrego zespołu cholinergicznego, który można leczyć (atropiną).

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, który w razie potrzeby rozpocznie leczenie.

2) Od jednego dnia po podaniu Irinotecan Pharma - Data do następnego podania leku

Podczas tego okresu u pacjenta mogą pojawić się różne objawy, które mogą być poważne i wymagać natychmiastowego leczenia i ścisłej opieki lekarza.

- Biegunka

Biegunka występująca po ponad 24 godzinach od podania Irinotecan Pharma - Data (opóźniona biegunka) może mieć ciężki przebieg. Czas wystąpienia pierwszego płynnego stolca po infuzji wynosi często pięć dni. Leczenie biegunki należy podjąć natychmiastowo, a pacjent musi pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza. Po pojawieniu się pierwszego płynnego stolca należy podjąć następujące kroki:

1. Należy zastosować leczenie przeciwbiegunkowe zalecone pacjentowi przez lekarza i ściśle przestrzegać jego zaleceń. Leczenia nie można zmieniać bez konsultacji z lekarzem. Zalecanym leczeniem przeciwbiegunkowym jest stosowanie loperamidu (4 mg jako pierwsza dawka, a następnie 2 mg co 2 godziny, także w ciągu nocy). Leczenie powinno być kontynuowane co najmniej przez 12 godzin od momentu wystąpienia ostatniego płynnego stolca. Nie wolno stosować zalecanej dawki loperamidu przez okres dłuższy niż 48 godziny.

2. Należy niezwłocznie rozpocząć picie dużych ilości wody i płynów nawadniających (tj. woda, woda mineralna, napoje gazowane, zupy lub doustne środki nawadniające).
3. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego leczenie przeciwnowotworowe o wystąpieniu biegunki. Jeżeli nie jest to możliwe, należy skontaktować się z oddziałem szpitalnym, na którym pacjent otrzymuje Irinotecan Pharma - Data. Jest bardzo ważne, aby personel oddziału wiedział o wystąpieniu biegunki.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub oddział szpitalny nadzorujący leczenie, jeżeli:

**-wystąpią nudności i wymioty jak również biegunka,
-wystąpi gorączka jak również biegunka,
-biegunka utrzymuje się dłużej niż 48 godziny po rozpoczęciu leczenia
przeciwbiegunkowego.**

Uwaga! Nie należy stosować leczenia przeciwbiegunkowego niezaleconego przez lekarza ani płynów innych niż wymienione powyżej. Należy ściśle przestrzegać zaleceń lekarza. Nie należy stosować leczenia przeciwbiegunkowego w celu zapobiegania biegunce w przyszłości, nawet jeżeli opóźniona biegunka wystąpiła w trakcie poprzednich kursów leczenia.

- Gorączka

Jeżeli temperatura ciała wzrasta powyżej 38°C, może to być oznaką zakażenia, zwłaszcza jeżeli jednocześnie występuje biegunka. W przypadku wystąpienia gorączki (powyżej 38°C) należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub oddziałem szpitalnym, aby otrzymać konieczne leczenie.

- Nudności i wymioty

W przypadku wystąpienia nudności i (lub) wymiotów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub oddziałem szpitalnym.

-Neutropenia

Lek Irinotecan Pharma - Data może powodować zmniejszenie ilości niektórych białych krwinek, które odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażeń. Ten stan nazywa się neutropenią. Neutropenia występuje często w trakcie leczenia Irinotecan Pharma - Data i jest przemijająca. Lekarz powinien regularnie zlecać badania krwi, aby kontrolować ilość białych krwinek. Neutropenia jest stanem poważnym i powinna być niezwłocznie leczona oraz ściśle kontrolowana.

-Trudności w oddychaniu

W przypadku wystąpienia trudności w oddychaniu należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

-Zaburzenia czynności wątroby

Przed rozpoczęciem stosowania Irinotecan Pharma - Data oraz przed każdym kolejnym kursem leczenia należy kontrolować czynność wątroby (poprzez wykonanie badań krwi).

Jeżeli po powrocie ze szpitala wystąpi jeden lub więcej z powyżej opisanych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub oddziałem szpitalnym, na którym podawany jest Irinotecan Pharma - Data.

-Zaburzenia czynności nerek

Lek nie był testowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego należy skonsultować się z lekarzem w razie jakichkolwiek problemów z nerkami.

Stosowanie z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie i przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Zalecenie to dotyczy także leków ziołowych, preparatów o wysokiej zawartości witamin i minerałów. Niektóre leki mogą zmienić działanie Irinotecan Pharma - Data lub Irinotecan Pharma - Data może zmienić działanie innych leków. Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu następujących leków:

- ketokonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych),
- ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy) oraz
- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (karbamazepina, fenobarbital i fenytoina,
- W trakcie stosowania Irinotecan Pharma - Data, i pomiędzy jego dawkami nie można stosować leku na depresję, dziurawca (*Hypericum perforatum*), ponieważ może on osłabiać działanie Irinotecan Pharma - Data.

W razie potrzeby zabiegu chirurgicznego należy poinformować anestezjologa lub lekarza prowadzącego o stosowaniu przez pacjenta tego leku, ponieważ lek ten może zmienić działanie niektórych innych leków (suksaametonium, niedepolaryzujące leki) stosowanych podczas zabiegu chirurgicznego .

Ciąża

Irinotecan Pharma - Data nie wolno stosować w czasie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę. Zarówno kobiety jak i mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia jak i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. W razie zajścia w ciążę w tym okresie należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Irinotecan Pharma - Data przenika do mleka ludzkiego. Dlatego w trakcie stosowania Irinotecan Pharma - Data nie wolno karmić piersią.

Przed przyjęciem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas pierwszych 24 godzin po podaniu Irinotecan Pharma - Data nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy i zaburzenia widzenia.

Ważne informacje o niektórych składnikach roztworu Irinotecan Pharma - Data:

Irinotecan Pharma - Data zawiera **sorbitol**, który nie nadaje się dla osób, które nie tolerują fruktozy. Pacjenci, u których występuje **dziedziczna choroba zwana nietolerancją fruktozy** powinni poinformować o tym lekarza lub farmaceutę w szpitalu przed podaniem Irinotecan Pharma - Data.

3. JAK STOSOWAĆ LEK Irinotecan Pharma - Data

Irinotecan Pharma - Data jest przeznaczony tylko dla dorosłych.

Dawkowanie

Irinotecan Pharma - Data, powinien być podawany tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, na oddziałach wyspecjalizowanych w leczeniu raka. Ilość podawanego w infuzji leku jest zależna od wieku, powierzchni ciała (obliczanej na podstawie masy ciała i wzrostu pacjenta w metrach kwadratowych) oraz ogólnego stanu zdrowia. Jest także zależna od stosowania jakichkolwiek innych leków przeciwnowotworowych. Podawana dawka również zależy od wyników badania

krwi pacjenta i od tego, czy pacjent doświadczył wcześniej działań niepożądanych po podaniu Irinotecan Pharma - Data.

W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych):

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m² w infuzji dożylniej trwającej 30 do 90 minut co trzy tygodnie.

W leczeniu skojarzonym (u pacjentów wcześniej nie leczonych):

Skuteczność i bezpieczeństwo irynotekanu w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem (5FU) oraz kwasem foliowym (FA) zostały ocenione w następującym schemacie leczenia: irynotekan plus 5FU/FA w dawce co 2 tygodnie.

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 180 mg/m² w infuzji dożylniej trwającej 30 do 90 minut co dwa tygodnie. Następnie podaje się w infuzji kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Jeśli pacjent uważa, że działanie Irinotecan Pharma - Data jest zbyt silne lub zbyt słabe, powinien skontaktować się ze swoim lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz może dostosować dawki w zależności od stanu pacjenta oraz występujących działań niepożądanych.

Sposób i droga podania leku

Irinotecan Pharma - Data będzie podawany pacjentowi w powolnym wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut. Lek powinien zostać podany do żyły centralnej lub obwodowej. Jeśli pacjent otrzymuje Irinotecan Pharma - Data w skojarzeniu z cetuksymabem, Irinotecan Pharma - Data nie może być podawany wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu podawania cetuksymabu.

Częstość podawania

W zależności od tego czy Irinotecan Pharma - Data podawany jest w monoterapii czy w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwnowotworowymi, zaleca się różne schematy leczenia: tygodniowy, co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie. Odpowiedni schemat leczenia zostanie wybrany przez lekarza prowadzącego.

Długość czasu leczenia

Długość czasu leczenia zostanie określona przez lekarza prowadzącego. Leczenie Irinotecan Pharma - Data należy kontynuować do wystąpienia obiektywnie stwierdzonej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Jeśli pacjent otrzyma większą dawkę roztworu Irinotecan Pharma - Data niż powinien

Lek podawany jest w szpitalu, dlatego jest mało prawdopodobne, że pacjent otrzyma zbyt dużą lub zbyt małą dawkę. Pomimo to należy poinformować lekarza lub farmaceutę w przypadku jakichkolwiek wątpliwości. W razie przedawkowania lekarz musi zaprzestać podawania leku, podjąć odpowiednie środki nadzoru nad pacjentem oraz rozpocząć leczenie możliwych objawów. W razie jakichkolwiek wątpliwości pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem lub farmaceutą.

Poważne przedawkowanie prowadzi do zaostrzenia działań niepożądanych tj. neutropenia (obniżona ilość białych krwinek we krwi) i biegunka. W takim przypadku pacjent otrzyma leczenie podtrzymujące, zapobiegające odwodnieniu. Ilość białych krwinek we krwi pacjenta będzie kontrolowana, a infekcje odpowiednio leczone.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, roztwór Irinotecan Pharma - Data może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lekarz omówi z pacjentem ryzyko i korzyści związane z leczeniem. Niektóre działania niepożądane wymagają natychmiastowego leczenia. Należy uważnie przeczytać poniższe instrukcje i stosować się do nich w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Podczas jednoczesnego stosowania Irinotecan Pharma - Data z cetuksymabem dodatkowe działania niepożądane mogą mieć związek z zastosowaniem cetuksymabu np. wysypka trądzikopodobna. Zalecane jest zapoznanie się z ulotką dla pacjenta dotyczącą cetuksymabu.

Jeśli pacjent otrzymuje Irinotecan Pharma - Data w skojarzeniu z bewacyzumabem, powinien również przeczytać ulotkę dla pacjenta dotyczącą tego leku.

Bardzo często występujące działania niepożądane (więcej niż u 1 na 10 pacjentów):

- neutropenia (obniżona ilość pewnego typu białych krwinek),
- niedokrwistość (obniżona ilość czerwonych krwinek), która może wywołać bladość skóry, osłabienie i utratę tchu,
- w terapii skojarzonej trombocytopenia (obniżona ilość płytek krwi), powodująca siniaki, skłonność do krwawienia i nieprawidłowe krwawienie,
- w monoterapii gorączka,
- w monoterapii infekcja,
- opóźniona biegunka o ostrym przebiegu,
- w monoterapii nudności i wymioty o ostrym przebiegu,
- utrata włosów (włosy odrastają ponownie po zakończeniu leczenia),
- w terapii skojarzonej przejściowe zwiększenie aktywności w surowicy niektórych enzymów (AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej) lub stężenia bilirubiny.

Często występujące działania niepożądane (mniej niż u 1 na 10 pacjentów, ale więcej niż u 1 na 100 pacjentów):

- Ostry zespół cholinergiczny: jego główne objawy to wczesna biegunka oraz inne objawy takie jak ból brzucha, zaczerwienione, bolące, piekące lub łzawiące oczy (zapalenie spojówek), katar (zapalenie błony śluzowej nosa), niskie ciśnienie krwi, rozszerzenie naczyń krwionośnych, pocenie się, dreszcze, uczucie ogólnego rozbicia i choroby, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, rozszerzenie źrenicy, łzawienie oczu i nadmierne wydzielanie śliny, występujące w trakcie infuzji lub po upływie 24 godzin po infuzji Irinotecan Pharma - Data,
- w monoterapii trombocytopenia (obniżona ilość płytek krwi), powodująca siniaki, skłonność do krwawienia i nieprawidłowe krwawienie,
- w terapii skojarzonej gorączka,
- w terapii skojarzonej zakażenie
- zakażenia połączone ze znacznym zmniejszeniem ilości pewnego typu białych krwinek (neutropenia), które doprowadziły do śmierci w 3 przypadkach,
- gorączka połączona z poważnym zmniejszeniem ilości niektórych białych krwinek (gorączka neutropeniczna),
- utrata wody (odwodnienie), często związana z biegunką i (lub) wymiotami,
- zaparcia,
- w terapii skojarzonej nudności i wymioty o ostrym przebiegu,
- osłabienie (astenia),

- w monoterapii przejściowy i łagodny lub średni wzrost aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny we krwi,
- przejściowy i łagodny lub umiarkowany wzrost poziomu kreatyniny.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mniej niż u 1 na 100 pacjentów, ale więcej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- łagodne reakcje alergiczne łącznie ze świądem, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa, pokrzywką,
- łagodne reakcje skórne: łagodne reakcje w miejscu podania leku,
- wczesne objawy takie jak trudności w oddychaniu (duszność),
- choroba płuc objawiająca się płytkim oddechem, suchym kaszlem, trzeszczeniem wydechowym (śródmiażdżowa choroba płuc),
- częściowa lub całkowita niedrożność jelit, krwawienie z przewodu pokarmowego,
- zapalenie jelit wywołujące ból brzucha i (lub) biegunkę (stan znany jako rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy),
- niewydolność nerek, niskie ciśnienie krwi lub niewydolność sercowo-krażeniową obserwowano u pacjentów odwodnionych w wyniku biegunki i (lub) wymiotów oraz posocznicy.

Rzadko występujące działania niepożądane (mniej niż u 1 na 1 000, ale więcej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- reakcje alergiczne o ciężkim przebiegu łącznie z obrzękiem rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej i gardła, które mogą powodować trudności w połykaniu i skrajne trudności w oddychaniu (reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne); jeżeli takie reakcje wystąpią, należy niezwłocznie poinformować lekarza,
- wczesne objawy takie jak skurcze lub kurcze mięśni oraz drętwienie (parestezja),
- zapalenie jelita grubego powodujące ból brzucha (zapalenie okrężnicy wraz z wyrostkiem robaczkowym, zapalenie okrężnicy niedokrwienne i wrzodziejące),
- perforacja jelita,
- utrata apetytu (brak łaknienia), bóle brzucha, zapalenie błony śluzowej,
- objawowe lub bezobjawowe zapalenie trzustki,
- podwyższone ciśnienie krwi w trakcie lub wkrótce po podaniu leku,
- zmniejszone stężenie potasu i sodu we krwi, głównie związane z biegunką.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mniej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- odnotowano jeden przypadek małopłytkowości obwodowej z przeciwciałami przeciw płytkowym,
- przemijające zaburzenia mowy,
- zwiększoną aktywność niektórych enzymów trawiennych, które rozkładają cukry i tłuszcze.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ Irinotecan Pharma - Data

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować Irinotecan Pharma - Data po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i fiolce. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem, co zwykle nie powinno przekraczać 24 godzin w temp. 2 - 8°C, jeśli rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach antyseptycznych.

Lekarz musi zużyć roztwór Irinotecan Pharma - Data niezwłocznie po jego przygotowaniu.

Zużyte fiolki muszą zostać usunięte przez personel medyczny zgodnie ze szpitalnymi przepisami usuwania preparatów cytotoksycznych.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera roztwór Irinotecan Pharma - Data:

- Substancją czynną leku jest irynotekanu chlorowodorek trójwodny. Roztwór zawiera 20 mg/ml irynotekanu chlorowodoru trójwodnego (co odpowiada 17,33 mg irynotekanu).
- Ponadto lek zawiera: sorbitol, kwas mlekowy, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), kwas solny (do regulacji pH) i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda Irinotecan Pharma - Data i co zawiera opakowanie

Irinotecan Pharma - Data jest dostępny jako koncentrat i musi zostać rozcieńczony przed podaniem pacjentowi w postaci infuzji.

Dostępne są dwa rodzaje opakowań:

- Irinotecan Pharma - Data 40 mg: jedna fiolka o pojemności 2 ml z brązowego szkła (typu I) zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej fluoropolimerem i z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off i polipropylenową nakładką w tekturowym pudełku.
- Irinotecan Pharma - Data 100 mg: jedna fiolka o pojemności 6 ml z brązowego szkła (typu I) zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej fluoropolimerem i z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off i polipropylenową nakładką w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiotem odpowiedzialnym jest:

Pharma-Data Ltd
19th Fokionos Negri str.
Lavrion
Attica 19500
Grecja

Wytwórca

Thymoorgan GmbH Pharmazie & Co. KG
Schiffgraben 23
D-38690 Vienenburg
Niemcy

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Francuski

Irinotecan Pharma - Data 20mg/ml, Solution á diluer pour perfusion

Niemiecki

Irinotecan Pharma - Data 20mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Polska

Irinotecan Pharma - Data

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH
ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**
Pudełko tekturowe zawierający fiołki 2 ml i 6ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irinotecan Pharma - Data 20 mg/ ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

Irinotecani hydrochloridum trihydricum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda 2 ml fiołka zawiera 40 mg trójwodnego chlorowodorku irynotekanu
(co odpowiada 34,66 mg/ml irynotekanu).

Każda 6 ml fiołka zawiera 100 mg trójwodnego chlorowodorku irynotekanu
(co odpowiada 86,65 mg/ml irynotekanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sorbitol
Kwas mlekowy
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH),
Kwas chlorowodorowy (do regulacji pH)
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Fiołka 2 ml
Fiołka 6 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA
DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do infuzji dożylniej po odpowiednim rozcieńczeniu

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu lek należy zużyć niezwłocznie lub w czasie 24 godzin, jeśli roztwór został przygotowany w warunkach aseptycznych i jest przechowywany w lodówce (2-8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pharma-Data Ltd
19th Fokionos Negri str.
Lavrion
Attica 19500
Grecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

< Do uzupełnienia na szczeblu krajowym >

13. NUMER SERII

Seria

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Etykieta: Fiolka 2 ml i Fiolka 6 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(Ń) PODANIA

Irinotecan Pharma - Data 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

Irinotecani hydrochloridum trihydricum

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do podawania dożylnego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Seria

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI
LUB LICZBY JEDNOSTEK**

Każda 2 ml fiolka zawiera 40 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu
(co odpowiada 34,66 mg/ml irynotekanu).

Każda 6 ml fiolka zawiera 100 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu
(co odpowiada 86,65 mg/ml irynotekanu).

6. INNE

Rozcieńczyć przed użyciem
Chronić przed światłem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg *Irinotecan hydrochloridum trihydratum* (trójwodnego chlorowodorku irynotekanu, co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

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

Jedna fiołka o pojemności 6 ml zawiera 100 mg trójwodnego chlorowodorku irynotekanu, co odpowiada 86,65 mg irynotekanu.

Substancja pomocnicza: sorbitol

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Sterylny, przezroczysty, żółty, stężony roztwór o pH 3,0 - 4,0 i osmolarności 265-320 mosmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irinotecan Pharma - Data jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii w związku z zaawansowanym rakiem,
- w monoterapii u pacjentów po bezskutecznym leczeniu 5-fluorouracylem.

Irinotecan Pharma - Data w skojarzeniu z cetuksymabem wskazany jest do stosowania w leczeniu pacjentów z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. Epidermal Growth Factor Receptor) wskazującym na przerzutowy rak okrężnicy lub odbytnicy, po bezskutecznej terapii cytostatycznej z udziałem irynotekanu.

Irinotecan Pharma - Data w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym oraz bewacyzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka odbytnicy lub okrężnicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek przeznaczony jest wyłącznie do leczenia dorosłych. Roztwór do infuzji Irinotecan Pharma - Data należy podawać do żyły obwodowej lub środkowej.

Zalecane dawkowanie

Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych):

Zalecana dawka Irinotecan Pharma - Data wynosi 350 mg/m² i jest podawana raz na trzy tygodnie, w infuzji dożylniej trwającej od 30 do 90 minut (patrz punkt 4.4 i 6.6).

Terapia skojarzona (u pacjentów wcześniej nieleczonych):

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5- fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) zostało ocenione w poniższych schematach dawkowania (patrz punkt 5.1):

- Podawanie Irinotecan Pharma - Data z 5FU/FA co 2 tygodnie

Zalecana dawka Irinotecan Pharma - Data wynosi 180 mg/m² raz na 2 tygodnie w infuzji dożylniej trwającej od 30 do 90 minut, po zakończeniu której następuje infuzja dożylna kwasu folinowego i 5-fluorouracylu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania Irinotecan Pharma - Data jednocześnie z cetuksymabem można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego opracowanej dla cetuksymabu.

Zwykle stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnich cyklach poprzedzających leczenie z udziałem irynotekanu. Irinotecan Pharma - Data nie może być podawany wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu infuzji cetuksymabu.

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

Modyfikacje dawkowania

Irinotecan Pharma - Data należy 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 całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z podawaniem produktu.

Kolejny kurs terapii należy rozpocząć od zmniejszonej dawki Irinotecan Pharma - Data i 5-FU (jeśli jest stosowany) w zależności od najwyższego stopnia działań niepożądanych, które wystąpiły po poprzedniej infuzji. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby mogły ustąpić działania niepożądane związane z podawaniem produktu.

Dawkę Irinotecan Pharma - Data i (lub) 5-FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć o 15-20% w razie wystąpienia następujących działań niepożądanych:

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

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

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

Sposób podawania

Irynotekan jest cytostatykiem. Informacje o specjalnych środkach ostrożności dotyczących usuwania, rozcieńczenia i przygotowywania produktu do stosowania znajdują się w punkcie 6.6. Irynotekanu nie należy podawać w dożylnym bolusie lub w infuzji dożylnej krótszej niż 30 minut lub dłuższej niż 90 minut.

Czas trwania leczenia

Leczenie Irinotecan Pharma - Data należy kontynuować, aż do wystąpienia obiektywnie stwierdzonej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: W monoterapii: U pacjentów ze stanem sprawności ≤ 2 wg WHO dawkę początkową Irinotecan Pharma - Data należy dostosować do stężenia bilirubiny (do 3-krotnej wartości górnej granicy normy (ang. ULN - the upper limit of the normal range)). U tych pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50%, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), dlatego ryzyko toksyczności hematologicznej jest większe. W tej grupie pacjentów zaleca się cotygodniowe wykonywanie morfologii krwi z rozmazem.

- u pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 razy większe niż górna granica normy, zalecana dawka Irinotecan Pharma - Data wynosi 350 mg/m²,
- u pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3-krotnie większego niż górna granica normy, zalecana dawka Irinotecan Pharma - Data wynosi 200 mg/m²,
- pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, nie należy leczyć Irinotecan Pharma - Data (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak jest danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych Irinotecan Pharma - Data w terapii skojarzonej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie zaleca się stosowania Irinotecan Pharma - Data u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ produktu nie badano w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie prowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak w tej grupie pacjentów należy ostrożnie ustalać dawkę produktu w związku z częstszym pogorszeniem czynności narządów. Pacjenci z tej grupy wymagają bardziej intensywnego monitorowania (patrz punkty 4.4).

Dzieci: Irynotekanu nie należy podawać dzieciom.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.2).
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości na trójwodny chlorowodorek irynotekanu lub na substancję pomocniczą roztworu do infuzji Irinotecan Pharma - Data w wywiadzie.
- Ciąża i laktacja (patrz punkty 4.6 i 4.4).
- Stężenie bilirubiny > 3 razy większe od wartości górnej granicy normy (patrz punkt 4.4).

- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan sprawności >2 wg WHO.
- Jednoczesne stosowanie dziurawca (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe przeciwwskazania dotyczące cetuksymabu lub bewacyzumabu zawarte są w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla tych produktów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Irinotecan Pharma - Data należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia chemioterapii cytotoksycznej, w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Ze względu na rodzaj i częstość działań niepożądanych, irinotecan należy przepisywać w poniższych przypadkach wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści z jego stosowania przewyższają możliwe ryzyko:

- U pacjentów z dużym ryzykiem działania toksycznego, zwłaszcza znajdujących się w stanie sprawności =2 wg WHO.
- W nielicznych przypadkach, gdy pacjenci nie są w stanie stosować się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowej i przedłużonej terapii przeciwbiegunkowej i picia dużych ilości napojów po wystąpieniu opóźnionej biegunki). W takich przypadkach zaleca się hospitalizację pod ścisłą obserwacją.

Irinotecan w monoterapii jest zwykle stosowany w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie. Niemniej jednak, w przypadku pacjentów wymagających ściślejszej kontroli lub szczególnie zagrożonych ciężką neutropenią można wziąć pod uwagę schemat podawania produktu raz na tydzień (patrz punkt 5).

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o ryzyku opóźnionej biegunki, która może wystąpić po upływie ponad 24 godzin po podaniu irinotecanu i w każdej chwili przed kolejnym podaniem produktu. W monoterapii pierwszy płynny stolec występował średnio piątego dnia po infuzji irinotecanu. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego o wystąpieniu biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Do grupy pacjentów szczególnie podatnych na wystąpienie biegunki należą pacjenci po uprzedniej radioterapii okolic brzucha/miednicy, pacjenci z hiperleukocytozą w badaniu wyjściowym, pacjenci w stanie sprawności ≥ 2 wg WHO i kobiety. Biegunka, jeśli nie jest odpowiednio leczona, może zagrażać życiu pacjenta, szczególnie w przypadku występującej jednocześnie neutropenii.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć picie dużych ilości napojów zawierających elektrolity oraz zastosować odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. Szpital, w którym będzie podany irinotecan, wypisze pacjentowi receptę na lek przeciwbiegunkowy. Po wypisaniu ze szpitala pacjent powinien zakupić przepisane leki, aby w razie wystąpienia biegunki móc natychmiast rozpocząć jej leczenie. Ponadto, w przypadku pojawienia się biegunki pacjent musi poinformować o tym lekarza prowadzącego lub szpital, w którym podano irinotecan.

Aktualnie zalecana terapia przeciwbiegunkowa obejmuje duże dawki loperamidu (dawka początkowa 4 mg, następnie dawka 2 mg podawana co 2 godziny). Terapię należy kontynuować przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego płynnego stolca. Nie wolno modyfikować dawki. W takich dawkach w żadnym przypadku nie powinno się podawać loperamidu dłużej niż przez 48 godzin, ze względu na ryzyko niedrożności porażennej jelit, i krócej niż przez 12 godzin.

W przypadku gdy biegunce towarzyszy ciężka neutropenia (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$), oprócz leczenia przeciwbiegunkowego należy stosować profilaktycznie antybiotyki o szerokim zakresie działania.

Oprócz leczenia antybiotykami zaleca się szpitalne leczenie biegunki w następujących przypadkach:

- biegunka z towarzyszącą gorączką,
- ciężka biegunka (wymagająca dożylnego nawodnienia),
- biegunka nie ustępująca po 48 godzin od rozpoczęcia terapii loperamidem w dużych dawkach.

Nie należy podawać loperamidu profilaktycznie, nawet u pacjentów, u których opóźnione biegunki występowały w czasie poprzednich kursów leczenia irynotekaniem.

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

Hematologia

Podczas leczenia irynotekaniem zaleca się cotygodniowe badanie krwi. Pacjentów należy poinformować o ryzyku neutropenii i znaczeniu gorączki. W przypadku neutropenii z gorączką (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ i liczba neutrofilów $\leq 1000/\text{mm}^3$) należy natychmiast podjąć leczenie szpitalne, stosując dożylnie antybiotyki o szerokim zakresie działania.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie hematologiczne działania niepożądane zaleca się zmniejszenie dawki w dalszym stosowaniu produktu (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką biegunką istnieje większe ryzyko zakażenia i toksyczności hematologicznej. U pacjentów z ciężką biegunką należy wykonać badanie morfologii krwi z rozmazem.

Zaburzenia czynności wątroby

Przed rozpoczęciem terapii oraz przed każdym cyklem terapii należy wykonać testy czynnościowe wątroby.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny od 1,5 do 3-krotnie większego niż wartość górnej granicy normy jest zmniejszony klirens irynotekanu (patrz punkt 5) i stąd większe ryzyko toksyczności hematologicznej. U tej grupy pacjentów należy co tydzień wykonywać badanie morfologii krwi z rozmazem. W przypadku pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy, (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem irynotekanu zaleca się profilaktyczne podanie leku przeciwwymiotnego. Nudności i wymioty były zgłaszane często. Pacjentów, u których wystąpią wymioty i opóźniona biegunka, należy możliwie jak najszybciej hospitalizować.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (wczesna biegunka oraz inne objawy, takie jak pocenie się, skurcze brzucha, łzawienie, zwięźnienie źrenic i zwiększone wydzielanie śliny), o ile nie ma przeciwwskazań, należy podać siarczan atropiny (podskórną, w dawce 0,25 mg (patrz punkt 4.8)). Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z astmą. W przypadku wystąpienia ostrego i ciężkiego zespołu cholinergicznego zaleca się profilaktyczne podanie siarczanku atropiny z kolejnymi dawkami irynotekanu.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas leczenia irynotekaniem niezbyt często może wystąpić śródmiąższowe zapalenie płuc objawiające się zmianami naciekowymi w płucach. Śródmiąższowe zapalenie płuc może prowadzić do śmierci. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc są: stosowanie leków pneumotoksycznych, radioterapia oraz podawanie czynników stymulujących rozwój kolonii. U pacjentów z czynnikami ryzyka należy przed leczeniem oraz podczas leczenia irynotekaniem prowadzić uważną obserwację ewentualnych objawów dotyczących układu oddechowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na częstsze zaburzenia czynności narządów wewnętrznych, a zwłaszcza wątroby, u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność, planując wielkość dawki irynotekanu (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niedrożnością jelit

Dopóki nie ustąpi niedrożność jelit, pacjentom nie wolno podawać irynotekanu (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Inne

Ze względu na zawartość sorbitolu, produkt nie nadaje się do stosowania w przypadku wrodzonej nietolerancji fruktozy. W sporadycznych przypadkach występowały: zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie tętnicze lub niewydolność krążenia u pacjentów odwodnionych na skutek biegunki i (lub) wymiotów albo posocznicy. Pacjenci otrzymujący irynotekan muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z silnymi inhibitorami (np. ketokonazolu) lub z induktorami CYP3A4 (np. ryfamperyną, karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, dziurawcem), gdyż może to zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć możliwości interakcji irynotekanu z lekami hamującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Ponieważ irynotekan ma działanie hamujące na czynność cholinoesterazy,

leki hamujące czynność cholinoesterazy mogą przedłużyć blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez suksametonium i usuwać blokadę nerwowo-mięśniową po lekach niedepolaryzujących.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych indukujących cytochrom CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) zmniejsza narażenie na działanie irynotekanu, SN-38 i glukuronidu SN-38 oraz ogranicza skutki farmakodynamiczne.

Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych powodował zmniejszenie AUC SN-38 i glukuronidu SN-38 o 50% lub więcej. Poza indukcją enzymów cytochromu P-450 3A wzmożona glukuronidacja i wzmożone wydalenie żółciowe mogą odgrywać rolę w ograniczeniu narażenia na działanie irynotekanu oraz jego metabolitów.

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

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

W małym badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym stosowano jednocześnie irynotekan w dawce 350 mg/m² oraz dziurawiec (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w surowicy o 42%.

Dziurawiec podwyższa stężenie SN-38 w surowicy. Dlatego nie należy stosować irynotekanu jednocześnie z dziurawcem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schemacie terapii skojarzonej nie wpływa na parametry farmakokinetyczne irynotekanu.

Brak jest dowodów na to, że profil bezpieczeństwa stosowania irynotekanu zmienia się pod wpływem stosowania cetuksymabu i odwrotnie.

W jednym z badań stężenia irynotekanu były podobne u pacjentów otrzymujących irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym oraz w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem. Stężenie czynnego metabolitu irynotekanu, SN-38, analizowano w podgrupach pacjentów (około 30 osób w każdej badanej grupie). Stężenie SN-38 było wyższe średnio o 33% u pacjentów otrzymujących irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi irynotekan jedynie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym. Ze względu na znaczne różnice między poszczególnymi pacjentami oraz ograniczoną liczebność badanych grup, nie można jednoznacznie stwierdzić, czy zaobserwowane zwiększenie stężenia SN-38 było efektem stosowania bewacyzumabu. Stwierdzono nieznacznie częstsze występowanie biegunki i leukopenii. Donoszono o częstszym zmniejszaniu dawki irynotekanu u pacjentów otrzymujących irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem.

U pacjentów, u których podczas jednoczesnego stosowania irynotekanu i bewacyzumabu wystąpi ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia, należy zmienić dawkę irynotekanu, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak jest danych o stosowaniu irynotekanu u kobiet ciężarnych. U królików i szczurów udowodniono embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne działanie irynotekanu. Irinotecan Pharma - Data nie należy stosować w okresie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące irynotekan należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę. W razie zajścia w ciążę powinny one niezwłocznie zawiadomić o tym lekarza prowadzącego leczenie irynotekanem. Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni otrzymujący irynotekan muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie i przez przynajmniej trzy miesiące po zakończeniu leczenia.

Laktacja

W mleku samic szczurów wykryto irynotekan znakowany ^{14}C . Nie wiadomo, czy **Irinotecan Pharma - Data** przenika do mleka ludzkiego. Podczas leczenia Irinotecan Pharma - Data należy przerwać karmienie piersią w związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt (patrz punkt 4.3)

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, w ciągu 24 godzin od podania Irinotecan Pharma - Data oraz przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługą urządzeń mechanicznych w razie wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisane poniżej odnoszą się do irynotekanu. Brak jest dowodów, by cetuksymab zmieniał profil bezpieczeństwa stosowania irynotekanu lub odwrotnie. Podczas jednoczesnego stosowania z cetuksymabem dodatkowe działania niepożądane były takie, jakich się spodziewano w związku z zastosowaniem cetuksymabu (m.in. wysypka trądzikopodobna - 88%). Zalecane jest zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dotyczącą cetuksymabu.

Dane dotyczące działań niepożądanych związanych z równoczesnym stosowaniem bevacizumabu można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla tego produktu.

Wymienione niżej działania niepożądane, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu, pochodzą z wyników badań grupy 765 pacjentów otrzymujących produkt w zalecanej dawce 350 mg/m^2 w monoterapii i grupy 145 pacjentów leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej z 5-FU/FA, w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m^2 .

Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Najczęściej występującym ($> 1/10$) działaniem niepożądanym wpływającym na ograniczenie dawki irynotekanu jest opóźniona biegunka (występująca po ponad 24 godzinach po podaniu leku) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego łącznie z neutropenią, niedokrwistością i trombocytopenią.

Zaburzenia żołądka i jelit

Opóźniona biegunka

Biegunka (występująca po ponad 24 godzinach od podania produktu) jest działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę irynotekanu.

W monoterapii:

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania podczas biegunki. Spośród ocenianych cykli leczenia ciężką biegunkę obserwowano w 14% cykli. Średni czas od infuzji irynotekanu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosił pięć dni.

W terapii skojarzonej:

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących leczenia tego objawu. Spośród ocenianych cykli leczenia ciężką biegunkę obserwowano w 3,9% cykli.

Odnotowano niezbyt częste przypadki rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, z których jeden został potwierdzony bakteriologicznie (*Clostridium difficile*).

Nudności i wymioty

W monoterapii:

Bardzo często: Ostre nudności i wymioty wystąpiły u około 10% pacjentów, u których stosowano leki przeciwwymiotne.

W terapii skojarzonej:

Często: Odsetek ciężkich nudności i wymiotów był mniejszy (odpowiednio 2,1% i 2,8% pacjentów).

Odwodnienie

Często: Zgłaszano przypadki odwodnienia związanego z biegunką i (lub) wymiotami.

Niezbyt często: Obserwowane przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego lub niewydolności sercowo-krażeniowej u pacjentów, którzy byli odwodnieni z powodu biegunki i (lub) wymiotów.

Inne zaburzenia żołądka i jelit

Często: Zaparcia związane z zastosowaniem irynotekanu i (lub) loperamidu obserwowano:

- w monoterapii: u mniej niż 10% pacjentów
- i w terapii skojarzonej: u 3,4% pacjentów.

Niezbyt często: Niedrożność jelit lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Rzadko: Zapalenie okrężnicy, w tym zapalenie kątnicy, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy oraz perforacja jelit. Inne objawy o łagodnym przebiegu to: brak łaknienia, bóle brzucha i zapalenie błony śluzowej.

Były przypadki objawowego lub bezobjawowego zapalenia trzustki związane z leczeniem irynotekanem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia była odwracalna i niekumulacyjna, a średni czas do jej największego nasilenia wynosił 8 dni, zarówno w przypadku monoterapii jak i w terapii skojarzonej.

W monoterapii:

Bardzo często: Neutropenię obserwowano u 78,7% pacjentów, przy czym u 22,6% pacjentów w postaci ciężkiej (liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła $< 500/\text{mm}^3$). Spośród ocenionych cykli leczenia u 18% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$, w tym u 7,6% liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $500/\text{mm}^3$.

Całkowite wyleczenie uzyskano po 22 dniach.

Niedokrwistość stwierdzono u 58,7% pacjentów (8% z hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$ i 0,9 % z hemoglobina $< 6,5 \text{ g/dl}$).

Przypadki infekcji wystąpiły u 10,3% pacjentów (2,5% cykli leczenia).

Często: Gorączkę z ciężką neutropenią odnotowano u 6,2% pacjentów i w 1,7% cykli leczenia.

U około 5,3% pacjentów (i w 1,1% cykli leczenia) zakażeniom towarzyszyła ciężka neutropenia, która była przyczyną zgonu w dwóch przypadkach.

Trombocytopenię ($< 100\,000/\text{mm}^3$) odnotowano u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli leczenia, w tym liczbę płytek krwi $< 50\,000/\text{mm}^3$ u 0,9% pacjentów i w 0,2% cykli leczenia

W ciągu 22 dni wyleczenie nastąpiło u prawie wszystkich pacjentów.

W terapii skojarzonej:

Bardzo często: Neutropenie obserwowano u 82,5% pacjentów, przy czym u 9,8% w postaci ciężkiej (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 500/\text{mm}^3$). Spośród ocenionych cykli leczenia u 67,3% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$, w tym u 2,7% liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $500/\text{mm}^3$.

Całkowite wyleczenie uzyskano po 7-8 dniach.

Niedokrwistość odnotowano u 97,2% pacjentów (2,1% z hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$).

Trombocytopenię ($< 100\,000/\text{mm}^3$) obserwowano u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli leczenia. Nie obserwowano ciężkiej trombocytopenii ($< 50\,000/\text{mm}^3$).

Często: Gorączkę z ciężką neutropenią odnotowano u 3,4% pacjentów i w 0,9% cykli leczenia.

Przypadki zakażenia wystąpiły u około 2% pacjentów (0,5% cykli leczenia) i miały związek z ciężką neutropenią u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli leczenia), która była przyczyną śmierci w jednym przypadku.

Bardzo rzadko: Po dopuszczeniu produktu do obrotu odnotowano jeden przypadek obwodowej trombocytopenii z obecnością przeciwciał przeciw płytkowych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: U pacjentów z posocznica obserwowano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności sercowo-krażeniowej.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 12% pacjentów leczonych w monoterapii.

Często: Ostry zespół cholinergiczny. Ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny wystąpił u 9% pacjentów w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów w terapii skojarzonej. Główne objawy tego zespołu określono jako: wczesną biegunkę oraz wiele innych objawów w tym bóle brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i zwiększone wydzielanie śliny, występujące w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu infuzji dożylniej irynotekanu. Wymienione objawy ustępowały po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Astenia o ciężkim przebiegu występowała u mniej niż 10% pacjentów leczonych w monoterapii oraz u 6,2% leczonych w terapii skojarzonej. Nie ustalono wyraźnego związku przyczynowego między tymi objawami a podawaniem irynotekanu. Gorączka bez zakażenia oraz bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 6,2% chorych leczonych w terapii skojarzonej.

Niezbyt często: Odnotowano łagodną reakcję w miejscu podania infuzji.

Zaburzenia serca

Podczas podawania lub po podaniu infuzji odnotowano rzadkie przypadki nadciśnienia tętniczego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Śródmiąższowe zapalenia płuc objawiające się naciekami płucnymi. Wśród objawów wczesnych obserwowano uczucie duszności (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Odwracalne łysienie

Niezbyt często: Łagodne reakcje skórne.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Łagodne reakcje alergiczne.

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Wczesne objawy takie jak: skurcze mięśniowe oraz parestezja.

Badania diagnostyczne

Często: W monoterapii obserwowano przemijający i mały lub umiarkowany wzrost aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej albo stężenia bilirubiny w surowicy, odpowiednio u 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów bez przerzutów do wątroby.

Przemijające, małe lub umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało u 7,3% pacjentów. W terapii skojarzonej zaobserwowano przemijające stężenie bilirubiny w surowicy stopnia 3 odpowiednio u 1% pacjentów.

Bardzo często: W terapii skojarzonej przemijającą aktywność w surowicy (stopnia 1 i 2) albo aminotransferaz (AlAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej albo stężenie bilirubiny stwierdzano odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez przerzutów do wątroby.

Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy.

Rzadko: Hipokaliemia i hiponatremia głównie w związku z występowaniem biegunki i wymiotów.

Zaburzenia z układu nerwowego

Bardzo rzadko: Przemijające zaburzenia mowy związane z infuzją irynotekanu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu po podaniu dawki około dwukrotnie większej niż zalecana dawka terapeutyczna, które może zakończyć się śmiercią. Do najbardziej istotnych działań niepożądanych należały ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie ma antidotum na irynotekan. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, zapobiegające odwodnieniu w wyniku biegunki oraz leczyć powikłania związane z zakażeniami.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne

Lek cytostatyczny, inhibitor topoizomerazy I: Kod ATC: L01XX19

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, który działa jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. W większości tkanek jest metabolizowany przez karboksyloesterazę do SN-38. Związek ten jest bardziej czynny niż irynotekan w oczyszczonej topoizomerazie I i ma silniejsze działanie cytotoksyczne wobec kilku linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich.

Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN-38 powoduje jednoniciowe uszkodzenia DNA, co blokuje replikację DNA i jest przyczyną cytotoksycznego działania. To działanie cytotoksyczne jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S.

In vitro irynotekan i SN-38 nie są w istotnym stopniu rozpoznawane przez glikoproteinę P (MDR), a irynotekan wykazuje działanie cytotoksyczne w stosunku do linii komórkowych opornych na doksorubicynę i winblastynę.

Ponadto irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* przeciwko

modelowym nowotworom mysim (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MAI6/C, gruczolakoraki okrężnicy C38 i C51) i przeciwko nowotworom ludzkim ksenogenicznym (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka MX-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan przeciwdziała również nowotworom wykazującym ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczka P388 oporna na winkrystynę i doksorubicynę).

Oprócz działania przeciwnowotworowego, najistotniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest działanie hamujące acetylocholinoesterazę.

Dane kliniczne

W terapii skojarzonej pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym nabłonkowym rakiem okrężnicy i odbytnicy

W skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym

Badanie III fazy przeprowadzono z udziałem 385 pacjentów z uprzednio nieleczonym przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy, którzy otrzymali irynotekan jako leczenie pierwszego rzutu w schemacie dawkowania dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub tygodniowym. W każdym schemacie dwutygodniowym, pierwszego dnia po podaniu irynotekanu w dawce 180 mg/m² pacjenci otrzymali kwas folinowy (200 mg/m² we infuzji trwającej 2 godziny) i 5-fluorouracyl (400 mg/m² w bolusie dożylnym, po którym podano 600 mg/m² w infuzji dożylnej trwającej 22 godziny). W drugim dniu kwas folinowy i 5-fluorouracyl podano w tych samych dawkach i według tego samego schematu podawania. W schemacie tygodniowym, po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m² podawano kwas folinowy (500 mg/m² w infuzji dożylnej trwającej dwie godziny), a następnie 5-fluorouracyl (2300 mg/m² w infuzji 24- godzinnej) przez sześć tygodni.

Skuteczność irynotekanu w terapii skojarzonej wg schematów dawkowania opisanych powyżej oceniono u 198 pacjentów:

	Schematy terapii skojarzonej (n=198)		Schemat tygodniowy (n=50)		Schemat dwutygodniowy (n=148)	
	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA
Odsetek odpowiedzi (%)	40,8 *	23,1	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
wartość P	P<0,001		P=0,045		P=0,005	
Średni czas do postępu choroby (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
wartość P	P<0,001		NZ		P=0,001	
Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
wartość P	NZ		P=0,043		NZ	
Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie ;	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6

stabilizacji choroby (miesiące)						
wartość P	P<0,001		NZ		P=0,003	
Średni czas do niepowodzenia leczenia (miesiące)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
wartość p	P=0,0014		NZ		P<0,001	
Średni czas przeżycia (miesiące)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
wartość P	P=0,028		NZ		P=0,041	

FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NZ: nieznaczący

* - wg analizy grup pacjentów zgodnie z protokołem

W schemacie tygodniowym ciężka biegunka wystąpiła u 44,4% pacjentów leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej z 5FU/FA i u 25,6% pacjentów leczonych tylko 5FU/FA. Ciężka neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm³) wystąpiła u 5,8% pacjentów leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej z 5FU/FA i u 2,4% pacjentów leczonych tylko 5FU/FA.

Ponadto średni czas do definitywnego pogorszenia stanu sprawności był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej irynotekan w terapii skojarzonej z 5FU/FA niż w grupie otrzymującej tylko 5FU/FA (p=0,046).

Jakość życia oceniano w badaniu III fazy przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Definitywne pogorszenie zawsze występowało później w grupach leczonych irynotekanem. Ogólny stan zdrowia/jakość życia były lepsze w grupie otrzymującej irynotekan w skojarzeniu, co, pomimo że różnica była nieznaczna, wykazało, że skuteczność irynotekanu w skojarzeniu nie wpływa na pogorszenie jakości życia.

W terapii skojarzonej z bewacyzumabem

Działanie bewacyzumabu w skojarzeniu z irynotekanem /5FU/FA w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka okrężnicy lub odbytnicy zostało ocenione w losowym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą otrzymującą aktywne leczenie (badanie AVF2107g).

Dodanie bewacyzumabu do skojarzenia irynotekan /5FU/FA spowodowało statystycznie istotne przedłużenie całkowitego czasu przeżycia. Kliniczna korzyść, której miarą jest przedłużenie czasu przeżycia, została zanotowana we wszystkich określonych wcześniej podgrupach pacjentów, ze względu na wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację pierwotnej zmiany nowotworowej, liczbę narządów objętych procesem chorobowym i czas od pojawienia się przerzutów. Można również zapoznać się Charakterystyką Produktu Leczniczego opracowanej dla bewacyzumab. Wyniki oceny skuteczności badania AVF2107g zostały przedstawione poniżej.

	AVF2107g	
	Ramię 1 Irynotekan/5FU/FA + placebo	Ramię 2 Irynotekan/5FU/FA + Avastin ^a
Liczba pacjentów	411	402

Całkowity czas przeżycia		
Średni czas (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29-16,99	18,46-24,18
Stopień ryzyka ^b		0,660
wartość P		0,00004
Czas przeżycia bez progresji		
Średni czas (miesiące)	6,2	10,6
Stopień ryzyka		0,54
wartość P		<0,0001
Całkowity stopień odpowiedzi		
Stopień (%)	34,8	44,8
95% przedział ufności	30,2-39,6	39,9-49,8
wartość P		0,0036
Czas trwania odpowiedzi		
Średni czas (miesiące)	7,1	10,4
25-75 percentyl (miesiące)	4,7-11,8	6,7-15,0

^a5 mg/kg co dwa tygodnie

^bw stosunku do ramienia kontrolnego

W monoterapii leczenia drugiego rzutu pacjentów z przerzutowym nabłonkowym rakiem okrężnicy i odbytnicy :

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

	Faza III					
	Irynotekan w porównaniu do leczenia podtrzymującego			Irynotekan w porównaniu do 5FU		
	Irynotekan	leczenie podtrzymujące	Wartości p	Irynotekan	5FU	Wartości P
	N=183	N=90		N=127	N=129	
Przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach (%)	Nd	Nd		33,5 *	26,7	P=0,03
Przeżycie po 12 miesiącach (%)	36,2 *	13,8	P=0,0001	44,8 *	32,4	P=0,0351
Średni czas przeżycia (miesiące)	9,2*	6,5	P=0,0001	10,8*	8,5	P=0,0351

Nd: nie dotyczy

* Różnica statystycznie znacząca

W badaniach II fazy, przeprowadzonych w grupie 455 pacjentów otrzymujących lek w 3-tygodniowym schemacie leczenia, przeżycie bez progresji choroby wynosiło 30% po 6 miesiącach leczenia, a średni czas przeżycia - 9 miesięcy. Średni czas do progresji choroby wynosił 18 tygodni.

Dodatkowo przeprowadzono nie porównawcze badania II fazy w grupie 304 pacjentów leczonych w tygodniowym schemacie dawkowania. Pacjenci otrzymywali 125 mg/m² irynotekanu w infuzji dożylniej trwającej 90 minut przez 4 kolejne tygodnie, a następnie mieli 2 tygodnie przerwy w podawaniu produktu. W badaniach tych średni czas do wystąpienia progresji choroby wynosił 17 tygodni, a średni czas przeżycia - 10 miesięcy. Obserwowano podobny profil bezpieczeństwa stosowania podczas tygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową 125 mg/m², w porównaniu z 3-tygodniowym schematem dawkowania. Średni czas do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosił 11 dni.

Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem po nieskutecznej terapii cytostatycznej z udziałem irynotekanu:

Skuteczność podania skojarzonego cetuksymabu z irynotekanem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Łącznie terapię skojarzoną otrzymało 356 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, wykazującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, po bezskutecznej terapii cytostatycznej z udziałem irynotekanu. U pacjentów tych ocena w skali sprawności Karnofsky'ego nie była niższą niż 60; a dla większości chorych była równa lub większa niż 80.

Badanie EMR 62 202-007: Badanie losowe, porównujące terapię skojarzoną cetuksymabem i irynotekanem (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów).

Badanie IMCL CP02-9923: Badanie otwarte bez grupy kontrolnej oceniające terapię skojarzoną u 138 pacjentów.

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

Badanie	Liczba chorych	Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR)		Odsetek kontroli choroby (DCR)		Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) (miesiące)		Całkowity czas przeżycia (OS) (miesiące)	
		n (%)	95% przedział ufności (CI)	n (%)	95% przedział ufności (CI)	Średni czas	95% przedział ufności (CI)	Mediana	95% przedział ufności (CI)
Cetuksymab + irynotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuksymab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

CI= przedział ufności, DCR = odsetek kontroli choroby (pacjenci z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub stabilizacją choroby przez okres co najmniej 6 tygodni), ORR= odsetek odpowiedzi obiektywnych (pacjenci z całkowitą odpowiedzią lub częściową odpowiedzią), OS= całkowity czas przeżycia, PFS= przeżycie 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 losowym nie wykazano wpływu na całkowity czas przeżycia (ryzyko względne 0,91, $p=0,48$).

Dane farmakokinetyczne/-farmakodynamiczne

Nasilenie poważnej toksyczności podczas leczenia irynotekanem (np. leukopenia, neutropenia i biegunka) jest związane z narażeniem (AUC) na działanie leku i jego metabolitu, SN-38. W monoterapii zauważono znaczące korelacje pomiędzy toksycznością hematologiczną (zmniejszenie liczby białych krwinek i granulocytów obojętnochłonnych w nadirze) lub nasileniem biegunki, a wartościami AUC (pole pod krzywą stężeń) zarówno irynotekanu jak i jego metabolitu, SN-38.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu fazy I w grupie 60 pacjentów, stosowano dawki od 100 do 750 mg/m², które podawano w 30-minutowych infuzjach dożylnych powtarzanych co trzy tygodnie. Irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji. Średnia wartość klirensu osoczkowego wynosiła 15 l/h/m², a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss) - 15 L/h/m². Średni okres półtrwania w osoczu irynotekanu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w fazie końcowej 14,2 godziny. SN-38 wykazywał

dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 13,8 godzin. Średnie stężenia irynotekanu i SN-38 osiągane pod koniec infuzji zalecanej dawki 350 mg/m², wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie pola powierzchni pod krzywą (AUC) - odpowiednio 34 µg-h/ml i 451 ng-h/ml. Dużą zmienność międzyosobniczą w parametrach farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono w badaniach klinicznych II fazy w grupie 148 pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy, leczonych wg różnych schematów dawkowania i różnymi dawkami leku. Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu trójkompartmentowego były zbliżone do parametrów stwierdzanych w badaniach klinicznych I fazy. We wszystkich badaniach wykazano, że stężenia w surowicy 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 poprzednich cykli terapii oraz od schematu dawkowania.

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

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

Co najmniej 12% podanej dawki można przypisać każdemu z dwóch następujących szlaków metabolicznych:

- hydroliza przy udziale karboksyloesterazy do czynnego metabolitu SN-38; metabolit ten jest eliminowany z organizmu głównie przez glukoronidację i następnie wydalany z żółcią oraz w moczu (mniej niż 0,5% podanej dawki irynotekanu); glukuronowa pochodna SN-38 prawdopodobnie jest następnie hydrolizowana w jelitach.
- oksydacyjna przemiana końcowego pierścienia piperydyny z udziałem enzymów cytochromu P-450 3A, w wyniku których powstaje APC (pochodna kwasu aminowalerianowego) i NPC (główna pochodna aminowa), (patrz punkt 4.5).

W osoczu irynotekan występuje głównie w postaci niezmienionej, następnie w postaci APC, w postaci pochodnej glukuronidowej metabolitu SN-38 oraz w postaci metabolitu SN-38. Tylko metabolit SN-38 wykazuje znaczące działanie cytotoksyczne.

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny wynosi 1,5 do 3-krotnej górnej granicy normy, klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40%. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m² prowadzi do uzyskania stężenia w osoczu porównywalnego ze stężeniem uzyskiwanym u pacjentów z rakiem z prawidłowymi parametrami czynności wątroby, którym podawano irynotekan w dawce 350 mg/m².

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W warunkach *in vitro* wykazano działanie mutagenne Irinotecan Pharma - Data 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 produkt raz w tygodniu przez 13 tygodni w maksymalnej dawce 150 mg/m² (stanowiącej mniej niż połowę zalecanej dawki dla ludzi), nie stwierdzono

nowotworów będących następstwem podawania produktu w trakcie 91 tygodniowej obserwacji po zakończeniu podawania irynotekanu.

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

Nasilenie wymienionych objawów zależało od dawki i było przemijające.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol
Kwas mlekowy
Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)
Kwas solny (do regulacji pH),
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 24 godziny w temp. 2-8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli nie jest zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu przed zastosowaniem, co zwykle nie powinno przekraczać 24 godzin w temp. 2 - 8°C, jeśli rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Irinotecan Pharma - Data 40 mg: jedna fiolka o pojemności 2 ml z brązowego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem i z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off i polipropylenową nakładką w tekturowym pudełku.

Irinotecan Pharma - Data 100 mg: jedna fiolka o pojemności 6 ml z brązowego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytym fluoropolimerem i z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off i polipropylenową nakładką w tekturowym pudełku

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, podczas przygotowania i stosowania Irinotecan Pharma - Data konieczne jest zachowanie ostrożności. Wymaga się stosowania okularów ochronnych, maski i rękawic.

W przypadku kontaktu koncentratu irynotekanu lub roztworu do infuzji ze skórą należy natychmiast dokładnie zmyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu koncentratu irynotekanu lub roztworu do infuzji z błonami śluzowymi należy je natychmiast zmyć wodą.

Przygotowanie do podania dożylnego w infuzji

Podobnie jak w przypadku innych leków do wstrzykiwań, roztwór irynotekanu należy przygotować z zachowaniem zasad aseptyki (patrz punkt 6.3).

W przypadku zauważenia osadu w fiolkach lub w roztworze do infuzji, produkt należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami usuwania odpadów po lekach cytotoksycznych.

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

Usuwanie:

Wszystkie materiały używane do rozcieńczenia i podania należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami szpitalnymi usuwania odpadów leków cytotoksycznych.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharma-Data Ltd
19th Fokionos Negri str.
Lavrion
Attica 19500
Greece

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

< Do uzupełnienia na szczeblu krajowym >

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

< Do uzupełnienia na szczeblu krajowym >

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Irinotecan Pharma - Data 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Irinotecani hydrochloridum trihydricum

Nazwa tego produktu to Irinotecan Pharma - Data 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji. W niniejszym dokumencie produkt będzie nazywany Irinotecan Pharma - Data

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może im zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Irinotecan Pharma - Data i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Irinotecan Pharma - Data
3. Jak stosować lek Irinotecan Pharma - Data
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Irinotecan Pharma - Data
6. Inne informacje

1. CO TO JEST Irinotecan Pharma - Data I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Irinotecan Pharma - Data to koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawierający substancję czynną, irynotekanu chlorowodorek trójwodny.

Irinotecan Pharma - Data należy do grupy leków cytostatycznych (leki przeciwnowotworowe).

Irinotecan Pharma - Data jest stosowany w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy i odbytu u dorosłych, albo w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwnowotworowymi albo pojedynczo.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU Irinotecan Pharma - Data

Kiedy nie stosować leku Irinotecan Pharma - Data

- jeśli pacjent choruje lub chorował na nieswoiste zapalenia jelit i (lub) niedrożność jelit,
- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na trójwodny chlorowodorek irynotekanu lub którykolwiek z pozostałych składników leku Irinotecan Pharma - Data (patrz lista składników w punkcie 6, Inne informacje),
- w ciąży lub w okresie karmienia piersią
- jeśli pacjent ma poważne schorzenia wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy ponad 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy),
- jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego (ostrą niewydolność szpiku kostnego),
- jeśli ogólny stan pacjenta jest zły wg klasyfikacji międzynarodowej (WHO > 2),
- jeśli pacjent stosuje naturalny lek, dziurawiec, (na depresję).

Jeśli pacjent przyjmuje lek w skojarzeniu z cetuksymabem, należy również przeczytać ulotkę dla pacjenta dla cetuksymabu.

Jeśli pacjent przyjmuje lek w skojarzeniu z bewacyzumabem, należy również przeczytać ulotkę dla pacjenta dla bewacyzumabu.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Irinotecan Pharma - Data i poinformować lekarza

Lek przeznaczony jest wyłącznie do leczenia dorosłych. Jeśli lek został przepisany dziecku, należy skontaktować się z lekarzem.

Szczególną ostrożność należy również zachować w przypadku pacjentów w podeszłym wieku.

Irinotecan Pharma - Data jest lekiem przeciwnowotworowym, dlatego podawany jest pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu tego rodzaju leków. Personel oddziału poinformuje pacjenta o wszystkich sprawach, na które trzeba zwracać szczególną uwagę w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Ta ulotka może ułatwić ich zapamiętanie.

1) Pierwsze 24 godziny po podaniu leku Irinotecan Pharma - Data

Podczas podawania Irinotecan Pharma - Data (30-90 min) i krótko po zakończeniu podawania u pacjenta mogą pojawić się niektóre z następujących objawów:

- biegunka
- pocenie się
- ból brzucha
- łzawienie oczu
- zaburzenia widzenia
- nadmierne wydzielanie śliny

Objawy takie określane są terminem ostrego zespołu cholinergicznego, który można leczyć (atropiną).

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, który w razie potrzeby rozpocznie leczenie.

2) Od jednego dnia po podaniu Irinotecan Pharma - Data do następnego podania leku

Podczas tego okresu u pacjenta mogą pojawić się różne objawy, które mogą być poważne i wymagać natychmiastowego leczenia i ścisłej opieki lekarza.

- Biegunka

Biegunka występująca po ponad 24 godzinach od podania Irinotecan Pharma - Data (opóźniona biegunka) może mieć ciężki przebieg. Czas wystąpienia pierwszego płynnego stolca po infuzji wynosi często pięć dni. Leczenie biegunki należy podjąć natychmiastowo, a pacjent musi pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza. Po pojawieniu się pierwszego płynnego stolca należy podjąć następujące kroki:

1. Należy zastosować leczenie przeciwbiegunkowe zalecone pacjentowi przez lekarza i ściśle przestrzegać jego zaleceń. Leczenia nie można zmieniać bez konsultacji z lekarzem. Zalecanym leczeniem przeciwbiegunkowym jest stosowanie loperamidu (4 mg jako pierwsza dawka, a następnie 2 mg co 2 godziny, także w ciągu nocy). Leczenie powinno być kontynuowane co najmniej przez 12 godzin od momentu wystąpienia ostatniego płynnego stolca. Nie wolno stosować zalecanej dawki loperamidu przez okres dłuższy niż 48 godziny.

2. Należy niezwłocznie rozpocząć picie dużych ilości wody i płynów nawadniających (tj. woda, woda mineralna, napoje gazowane, zupy lub doustne środki nawadniające).
3. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego leczenie przeciwnowotworowe o wystąpieniu biegunki. Jeżeli nie jest to możliwe, należy skontaktować się z oddziałem szpitalnym, na którym pacjent otrzymuje Irinotecan Pharma - Data. Jest bardzo ważne, aby personel oddziału wiedział o wystąpieniu biegunki.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza lub oddział szpitalny nadzorujący leczenie, jeżeli:

-wystąpią nudności i wymioty jak również biegunka,
-wystąpi gorączka jak również biegunka,
-biegunka utrzymuje się dłużej niż 48 godzin po rozpoczęciu leczenia przeciwbiegunkowego.

Uwaga! Nie należy stosować leczenia przeciwbiegunkowego niezaleconego przez lekarza ani płynów innych niż wymienione powyżej. Należy ściśle przestrzegać zaleceń lekarza. Nie należy stosować leczenia przeciwbiegunkowego w celu zapobiegania biegunce w przyszłości, nawet jeżeli opóźniona biegunka wystąpiła w trakcie poprzednich kursów leczenia.

- Gorączka

Jeżeli temperatura ciała wzrasta powyżej 38°C, może to być oznaką zakażenia, zwłaszcza jeżeli jednocześnie występuje biegunka. W przypadku wystąpienia gorączki (powyżej 38°C) należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub oddziałem szpitalnym, aby otrzymać konieczne leczenie.

- Nudności i wymioty

W przypadku wystąpienia nudności i (lub) wymiotów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub oddziałem szpitalnym.

-Neutropenia

Lek Irinotecan Pharma - Data może powodować zmniejszenie ilości niektórych białych krwinek, które odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażeń. Ten stan nazywa się neutropenią. Neutropenia występuje często w trakcie leczenia Irinotecan Pharma - Data i jest przemijająca. Lekarz powinien regularnie zlecać badania krwi, aby kontrolować ilość białych krwinek. Neutropenia jest stanem poważnym i powinna być niezwłocznie leczona oraz ściśle kontrolowana.

-Trudności w oddychaniu

W przypadku wystąpienia trudności w oddychaniu należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

-Zaburzenia czynności wątroby

Przed rozpoczęciem stosowania Irinotecan Pharma - Data oraz przed każdym kolejnym kursem leczenia należy kontrolować czynność wątroby (poprzez wykonanie badań krwi).

Jeżeli po powrocie ze szpitala wystąpi jeden lub więcej z powyżej opisanych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub oddziałem szpitalnym, na którym podawany jest Irinotecan Pharma - Data.

-Zaburzenia czynności nerek

Lek nie był testowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego należy skonsultować się z lekarzem w razie jakichkolwiek problemów z nerkami.

Stosowanie z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie i przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Zalecenie to dotyczy także leków ziołowych, preparatów o wysokiej zawartości witamin i minerałów. Niektóre leki mogą zmienić działanie Irinotecan Pharma - Data lub Irinotecan Pharma - Data może zmienić działanie innych leków. Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu następujących leków:

- ketokonazol (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych),
- ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy) oraz
- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (karbamazepina, fenobarbital i fenytoina,
- W trakcie stosowania Irinotecan Pharma - Data, i pomiędzy jego dawkami nie można stosować leku na depresję, dziurawca (*Hypericum perforatum*), ponieważ może on osłabiać działanie Irinotecan Pharma - Data.

W razie potrzeby zabiegu chirurgicznego należy poinformować anestezjologa lub lekarza prowadzącego o stosowaniu przez pacjenta tego leku, ponieważ lek ten może zmienić działanie niektórych innych leków (suksaametonium, niedepolaryzujące leki) stosowanych podczas zabiegu chirurgicznego .

Ciąża

Irinotecan Pharma - Data nie wolno stosować w czasie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę. Zarówno kobiety jak i mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia jak i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. W razie zajścia w ciążę w tym okresie należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Irinotecan Pharma - Data przenika do mleka ludzkiego. Dlatego w trakcie stosowania Irinotecan Pharma - Data nie wolno karmić piersią.

Przed przyjęciem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas pierwszych 24 godzin po podaniu Irinotecan Pharma - Data nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, ponieważ mogą wystąpić zawroty głowy i zaburzenia widzenia.

Ważne informacje o niektórych składnikach roztworu Irinotecan Pharma - Data:

Irinotecan Pharma - Data zawiera **sorbitol**, który nie nadaje się dla osób, które nie tolerują fruktozy. Pacjenci, u których występuje **dziedziczna choroba zwana nietolerancją fruktozy** powinni poinformować o tym lekarza lub farmaceutę w szpitalu przed podaniem Irinotecan Pharma - Data.

3. JAK STOSOWAĆ LEK Irinotecan Pharma - Data

Irinotecan Pharma - Data jest przeznaczony tylko dla dorosłych.

Dawkowanie

Irinotecan Pharma - Data, powinien być podawany tylko pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych, na oddziałach wyspecjalizowanych w leczeniu raka. Ilość podawanego w infuzji leku jest zależna od wieku, powierzchni ciała (obliczanej na podstawie masy ciała i wzrostu pacjenta w metrach kwadratowych) oraz ogólnego stanu zdrowia. Jest także zależna od stosowania jakichkolwiek innych leków przeciwnowotworowych. Podawana dawka również zależy od wyników badania

krwi pacjenta i od tego, czy pacjent doświadczył wcześniej działań niepożądanych po podaniu Irinotecan Pharma - Data.

W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych):

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m² w infuzji dożylniej trwającej 30 do 90 minut co trzy tygodnie.

W leczeniu skojarzonym (u pacjentów wcześniej nie leczonych):

Skuteczność i bezpieczeństwo irynotekanu w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem (5FU) oraz kwasem foliowym (FA) zostały ocenione w następującym schemacie leczenia: irinotekan plus 5FU/FA w dawce co 2 tygodnie.

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 180 mg/m² w infuzji dożylniej trwającej 30 do 90 minut co dwa tygodnie. Następnie podaje się w infuzji kwas foliowy i 5-fluorouracyl.

Jeśli pacjent uważa, że działanie Irinotecan Pharma - Data jest zbyt silne lub zbyt słabe, powinien skontaktować się ze swoim lekarzem lub farmaceutą.

Lekarz może dostosować dawki w zależności od stanu pacjenta oraz występujących działań niepożądanych.

Sposób i droga podania leku

Irinotecan Pharma - Data będzie podawany pacjentowi w powolnym wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut. Lek powinien zostać podany do żyły centralnej lub obwodowej. Jeśli pacjent otrzymuje Irinotecan Pharma - Data w skojarzeniu z cetuksymabem, Irinotecan Pharma - Data nie może być podawany wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu podawania cetuksymabu.

Częstość podawania

W zależności od tego czy Irinotecan Pharma - Data podawany jest w monoterapii czy w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwnowotworowymi, zaleca się różne schematy leczenia: tygodniowy, co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie. Odpowiedni schemat leczenia zostanie wybrany przez lekarza prowadzącego.

Długość czasu leczenia

Długość czasu leczenia zostanie określona przez lekarza prowadzącego. Leczenie Irinotecan Pharma - Data należy kontynuować do wystąpienia obiektywnie stwierdzonej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Jeśli pacjent otrzyma większą dawkę roztworu Irinotecan Pharma - Data niż powinien

Lek podawany jest w szpitalu, dlatego jest mało prawdopodobne, że pacjent otrzyma zbyt dużą lub zbyt małą dawkę. Pomimo to należy poinformować lekarza lub farmaceutę w przypadku jakichkolwiek wątpliwości. W razie przedawkowania lekarz musi zaprzestać podawania leku, podjąć odpowiednie środki nadzoru nad pacjentem oraz rozpocząć leczenie możliwych objawów. W razie jakichkolwiek wątpliwości pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem lub farmaceutą.

Poważne przedawkowanie prowadzi do zaostrzenia działań niepożądanych tj. neutropenia (obniżona ilość białych krwinek we krwi) i biegunka. W takim przypadku pacjent otrzyma leczenie podtrzymujące, zapobiegające odwodnieniu. Ilość białych krwinek we krwi pacjenta będzie kontrolowana, a infekcje odpowiednio leczone.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, roztwór Irinotecan Pharma - Data może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lekarz omówi z pacjentem ryzyko i korzyści związane z leczeniem. Niektóre działania niepożądane wymagają natychmiastowego leczenia. Należy uważnie przeczytać poniższe instrukcje i stosować się do nich w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Podczas jednoczesnego stosowania Irinotecan Pharma - Data z cetuksymabem dodatkowe działania niepożądane mogą mieć związek z zastosowaniem cetuksymabu np. wysypka trądzikopodobna. Zalecane jest zapoznanie się z ulotką dla pacjenta dotyczącą cetuksymabu.

Jeśli pacjent otrzymuje Irinotecan Pharma - Data w skojarzeniu z bewacyzumabem, powinien również przeczytać ulotkę dla pacjenta dotyczącą tego leku.

Bardzo często występujące działania niepożądane (więcej niż u 1 na 10 pacjentów):

- neutropenia (obniżona ilość pewnego typu białych krwinek),
- niedokrwistość (obniżona ilość czerwonych krwinek), która może wywołać bladość skóry, osłabienie i utratę tchu,
- w terapii skojarzonej trombocytopenia (obniżona ilość płytek krwi), powodująca siniaki, skłonność do krwawienia i nieprawidłowe krwawienie,
- w monoterapii gorączka,
- w monoterapii infekcja,
- opóźniona biegunka o ostrym przebiegu,
- w monoterapii nudności i wymioty o ostrym przebiegu,
- utrata włosów (włosy odrastają ponownie po zakończeniu leczenia),
- w terapii skojarzonej przejściowe zwiększenie aktywności w surowicy niektórych enzymów (AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej) lub stężenia bilirubiny.

Często występujące działania niepożądane (mniej niż u 1 na 10 pacjentów, ale więcej niż u 1 na 100 pacjentów):

- Ostry zespół cholinergiczny: jego główne objawy to wczesna biegunka oraz inne objawy takie jak ból brzucha, zaczerwienione, bolące, piekące lub łzawiące oczy (zapalenie spojówek), katar (zapalenie błony śluzowej nosa), niskie ciśnienie krwi, rozszerzenie naczyń krwionośnych, pocenie się, dreszcze, uczucie ogólnego rozbicia i choroby, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, rozszerzenie źrenicy, łzawienie oczu i nadmierne wydzielanie śliny, występujące w trakcie infuzji lub po upływie 24 godzin po infuzji Irinotecan Pharma - Data,
- w monoterapii trombocytopenia (obniżona ilość płytek krwi), powodująca siniaki, skłonność do krwawienia i nieprawidłowe krwawienie,
- w terapii skojarzonej gorączka,
- w terapii skojarzonej zakażenie
- zakażenia połączone ze znacznym zmniejszeniem ilości pewnego typu białych krwinek (neutropenia), które doprowadziły do śmierci w 3 przypadkach,
- gorączka połączona z poważnym zmniejszeniem ilości niektórych białych krwinek (gorączka neutropeniczna),
- utrata wody (odwodnienie), często związana z biegunką i (lub) wymiotami,
- zaparcia,
- w terapii skojarzonej nudności i wymioty o ostrym przebiegu,
- osłabienie (astenia),

- w monoterapii przejściowy i łagodny lub średni wzrost aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny we krwi,
- przejściowy i łagodny lub umiarkowany wzrost poziomu kreatyniny.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mniej niż u 1 na 100 pacjentów, ale więcej niż u 1 na 1000 pacjentów):

- łagodne reakcje alergiczne łącznie ze świądem, zapaleniem spojówek, nieżytem nosa, pokrzywką,
- łagodne reakcje skórne: łagodne reakcje w miejscu podania leku,
- wczesne objawy takie jak trudności w oddychaniu (duszność),
- choroba płuc objawiająca się płytkim oddechem, suchym kaszlem, trzeszczeniem wydechowym (śródmiażdżowa choroba płuc),
- częściowa lub całkowita niedrożność jelit, krwawienie z przewodu pokarmowego,
- zapalenie jelit wywołujące ból brzucha i (lub) biegunkę (stan znany jako rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy),
- niewydolność nerek, niskie ciśnienie krwi lub niewydolność sercowo-krażeniową obserwowano u pacjentów odwodnionych w wyniku biegunki i (lub) wymiotów oraz posocznicy.

Rzadko występujące działania niepożądane (mniej niż u 1 na 1 000, ale więcej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- reakcje alergiczne o ciężkim przebiegu łącznie z obrzękiem rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej i gardła, które mogą powodować trudności w połykaniu i skrajne trudności w oddychaniu (reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne); jeżeli takie reakcje wystąpią, należy niezwłocznie poinformować lekarza,
- wczesne objawy takie jak skurcze lub kurcze mięśni oraz drętwienie (parestezja),
- zapalenie jelita grubego powodujące ból brzucha (zapalenie okrężnicy wraz z wyrostkiem robaczkowym, zapalenie okrężnicy niedokrwienne i wrzodziejące),
- perforacja jelita,
- utrata apetytu (brak łaknienia), bóle brzucha, zapalenie błony śluzowej,
- objawowe lub bezobjawowe zapalenie trzustki,
- podwyższone ciśnienie krwi w trakcie lub wkrótce po podaniu leku,
- zmniejszone stężenie potasu i sodu we krwi, głównie związane z biegunką.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mniej niż u 1 na 10 000 pacjentów):

- odnotowano jeden przypadek małopłytkowości obwodowej z przeciwciałami przeciw płytkowym,
- przemijające zaburzenia mowy,
- zwiększoną aktywność niektórych enzymów trawiennych, które rozkładają cukry i tłuszcze.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ Irinotecan Pharma - Data

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować Irinotecan Pharma - Data po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu i fiolce. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji powinien być zużyty natychmiast. Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast po przygotowaniu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem, co zwykle nie powinno przekraczać 24 godzin w temp. 2 - 8°C, jeśli rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach antyseptycznych.

Lekarz musi zużyć roztwór Irinotecan Pharma - Data niezwłocznie po jego przygotowaniu.

Zużyte fiolki muszą zostać usunięte przez personel medyczny zgodnie ze szpitalnymi przepisami usuwania preparatów cytotoksycznych.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera roztwór Irinotecan Pharma - Data:

- Substancją czynną leku jest irynotekanu chlorowodorek trójwodny. Roztwór zawiera 20 mg/ml irynotekanu chlorowodoru trójwodnego (co odpowiada 17,33 mg irynotekanu).
- Ponadto lek zawiera: sorbitol, kwas mlekowy, sodu wodorotlenek (do regulacji pH), kwas solny (do regulacji pH) i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda Irinotecan Pharma - Data i co zawiera opakowanie

Irinotecan Pharma - Data jest dostępny jako koncentrat i musi zostać rozcieńczony przed podaniem pacjentowi w postaci infuzji.

Dostępne są dwa rodzaje opakowań:

- Irinotecan Pharma - Data 40 mg: jedna fiolka o pojemności 2 ml z brązowego szkła (typu 1) zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej fluoropolimerem i z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off i polipropylenową nakładką w tekturowym pudełku.
- Irinotecan Pharma - Data 100 mg: jedna fiolka o pojemności 6 ml z brązowego szkła (typu 1) zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej fluoropolimerem i z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off i polipropylenową nakładką w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiotem odpowiedzialnym jest:

Pharma-Data Ltd
19th Fokionos Negri str.
Lavrion
Attica 19500
Grecja

Wytwórca

Thymoorgan GmbH Pharmazie & Co. KG
Schiffgraben 23
D-38690 Vienenburg
Niemcy

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Francuski

Irinotecan Pharma - Data 20mg/ml, Solution á diluer pour perfusion

Niemiecki

Irinotecan Pharma - Data 20mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Polska

Irinotecan Pharma - Data

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH
ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
Pudełko tekturowe zawierający fiołki 2 ml i 6ml**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irinotecan Pharma - Data 20 mg/ ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

Irinotecani hydrochloridum trihydricum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda 2 ml fiołka zawiera 40 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu
(co odpowiada 34,66 mg/ml irynotekanu).

Każda 6 ml fiołka zawiera 100 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu
(co odpowiada 86,65 mg/ml irynotekanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sorbitol

Kwas mlekowy

Sodu wodorotlenek (do regulacji pH),

Kwas chlorowodorowy (do regulacji pH)

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

Fiołka 2 ml

Fiołka 6 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA
DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Do infuzji dożyłnej po odpowiednim rozcieńczeniu

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu lek należy zużyć niezwłocznie lub w czasie 24 godzin, jeśli roztwór został przygotowany w warunkach aseptycznych i jest przechowywany w lodówce (2-8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pharma-Data Ltd
19th Fokionos Negri str.
Lavrion
Attica 19500
Grecja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

< Do uzupełnienia na szczeblu krajowym >

13. NUMER SERII

Seria

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Etykieta: Fiolka 2 ml i Fiolka 6 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Irinotecan Pharma - Data 20 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

Irinotecani hydrochloridum trihydricum

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do podawania dożylnego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Seria

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI
LUB LICZBY JEDNOSTEK**

Każda 2 ml fiolka zawiera 40 mg trójwodnego chlorowodorku irynotekanu
(co odpowiada 34,66 mg/ml irynotekanu).

Każda 6 ml fiolka zawiera 100 mg trójwodnego chlorowodorku irynotekanu
(co odpowiada 86,65 mg/ml irynotekanu).

6. INNE

Rozcieńczyć przed użyciem
Chronić przed światłem