

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (*Irinotecani hydrochloridum trihydricum*), co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

Jedna fiolka o pojemności 2 ml zawiera 40 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Jedna fiolka o pojemności 5 ml zawiera 100 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Jedna fiolka o pojemności 7,5 ml zawiera 150 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Jedna fiolka o pojemności 15 ml zawiera 300 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Jedna fiolka o pojemności 25 ml zawiera 500 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Substancje pomocnicze: zawiera również 45 mg/ml sorbitolu (E420) oraz sól (mniej niż 1 mmol [23 mg] na dawkę, co oznacza, że praktycznie nie zawiera sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przejrzysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór o pH 3,0 - 3,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irinotecan - Ebewe jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego stadium choroby,
- w monoterapii u pacjentów, u których leczenie ustalonym schematem z 5-fluorouracylem zakończyło się niepowodzeniem.

Irinotecan - Ebewe w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, z ekspresją receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor – EGFR), bez mutacji genu KRAS, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia raka z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu (patrz punkt 5.1).

Irinotecan - Ebewe w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Irinotecan - Ebewe w skojarzeniu z kapecytabiną oraz bewacyzumabem lub bez niego jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie dla pacjentów dorosłych. Po rozcieńczeniu roztwór do infuzji Irinotecan - Ebewe należy podawać do żyły obwodowej lub centralnej.

Zalecane dawkowanie

W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych)

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m² pc. i podawana jest w infuzji dożylniej trwającej 30 do 90 minut co trzy tygodnie (patrz niżej „Sposób podawania” oraz punkty 4.4 i 6.6).

Leczenie skojarzone (u pacjentów wcześniej nieleczonych)

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

- Irinotecan z 5FU/FA w schemacie co 2 tygodnie.

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 180 mg/m² pc. raz na 2 tygodnie w infuzji dożylniej trwającej 30-90 minut, po której podaje się w infuzji kwas folinowy oraz 5-fluorouracyl.

Dawkowanie i sposób podawania jednocześnie stosowanego cetuksymabu znajdują się w materiałach informacyjnych do tego produktu leczniczego.

Zazwyczaj stosuje się tę samą dawkę irynotekanu, co w ostatnich cyklach wcześniejszego schematu leczenia zawierającego irinotecan. Irinotecanu nie wolno podawać wcześniej niż po upływie 1 godziny od zakończenia infuzji cetuksymabu.

Dawkowanie i sposób podawania jednocześnie stosowanego bewacyzumabu znajdują się w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Dawkowanie i sposób podawania jednocześnie stosowanej kapecytabiny znajdują się w punkcie 5.1 oraz w odpowiednich punktach jej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Dostosowanie dawkowania

Irinotecan należy podawać po odpowiednim zmniejszeniu nasilenia wszystkich działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 wg skali toksyczności NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) oraz po całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z leczeniem.

Na początku kolejnego kursu leczenia dawkę irynotekanu i, jeśli to wskazane, 5FU należy zmniejszyć, zależnie od najcięższych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas poprzedniego cyklu leczenia. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni w celu ustąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Następujące działania niepożądane wymagają zmniejszenia o 15 do 20% dawki irynotekanu i (lub) 5FU:

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

Należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki cetuksymabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem, zawartych w materiałach informacyjnych dla tego leku.

Informacje na temat modyfikacji dawki bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem/5FU/FA znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Jeśli leczenie skojarzone z kapecytabiną stosowane jest u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m² pc., podawanej dwa razy na dobę, zgodnie z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku. Należy również zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki w leczeniu skojarzonym, zamieszczonymi w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Czas trwania leczenia:

Leczenie irynotekanem należy kontynuować aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub nietolerowanego nasilenia działań toksycznych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W monoterapii: U pacjentów w stanie czynnościowym (ang. performance status) ≤2 parametrem określającym dawkę początkową irynotekanu powinno być stężenie bilirubiny we krwi (do 3 razy większe od górnej granicy normy, GGN). U takich pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50% klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), a w związku z tym ryzyko toksyczności hematologicznej jest zwiększone. Z tego względu u tych pacjentów należy co tydzień kontrolować pełną morfologię krwi.

- U pacjentów ze stężeniem bilirubiny do 1,5 raza większym niż GGN zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m² pc.
- U pacjentów ze stężeniem bilirubiny od 1,5 do 3 razy większym niż GGN zalecane dawkowanie irynotekanu wynosi 200 mg/m² pc.
- Pacjenci ze stężeniem bilirubiny przekraczającym 3 razy GGN nie powinni być leczeni irynotekanem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania irynotekanu w terapii skojarzonej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaleca się stosowania irynotekanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak badań w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań właściwości farmakokinetycznych z udziałem osób w podeszłym wieku. Częstość zaburzeń czynności biologicznych u pacjentów w podeszłym wieku biologicznych jest większa, dlatego należy ostrożnie ustalać dla nich dawkę produktu leczniczego i poddawać szczególnie uważnej kontroli (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Irynotekanu nie należy stosować u dzieci.

Sposób podawania

Irynotekan jest lekiem cytotoksycznym. Informacje na temat rozcieńczania, szczególnych środków ostrożności podczas usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania znajdują się w punkcie 6.6.

Irynotekanu nie należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji dożylnej trwającej krócej niż 30 minut lub dłużej niż 90 minut.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Ciężka nadwrażliwość na irynotekan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie.
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).

- Stężenie bilirubiny ponad 3-krotnie większe niż GGN (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan czynnościowy pacjenta wg klasyfikacji WHO >2.
- Jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny (patrz punkt 4.5).
- Dodatkowe przeciwwskazania do stosowania cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny znajdują się w materiałach informacyjnych tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie irynotekanu należy ograniczyć do oddziałów wyspecjalizowanych w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej. Lek powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza z odpowiednimi kwalifikacjami do prowadzenia chemioterapii przeciwnowotworowej.

Ze względu na rodzaj i częstość działań niepożądanych, irynotekan należy przepisywać wyłącznie w następujących przypadkach, po dokonaniu oceny spodziewanych korzyści wobec możliwego ryzyka:

- dla pacjentów obarczonych ryzykiem, zwłaszcza znajdujących się w stanie czynnościowym w stopniu 2 wg klasyfikacji WHO,
- w rzadkich przypadkach, gdy pacjenci nie są w stanie stosować się do zaleceń dotyczących leczenia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego i długotrwałego leczenia przeciwbiegunkowego połączonego z piciem dużych ilości płynów po wystąpieniu opóźnionej biegunki). W takich przypadkach zaleca się umieszczenie pacjentów w szpitalu i objęcie ścisłą obserwacją.

Irynotekan w monoterapii jest zwykle stosowany w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie. Jednak u pacjentów, u których konieczna jest dokładniejsza obserwacja lub szczególnie zagrożonych ciężką neutropenią, można rozważyć schemat podawania raz na tydzień (patrz punkt 5.1).

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o ryzyku opóźnionej biegunki, występującej po upływie ponad 24 godzin od podania irynotekanu lub w dowolnym czasie przed kolejnym cyklem leczenia. W przypadku monoterapii pierwszy płynny stolec występował średnio (mediana) piątego dnia po wlewie irynotekanu. Pacjenci powinni szybko poinformować lekarza prowadzącego o wystąpieniu biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zwiększone ryzyko biegunki występuje u pacjentów po wcześniejszej radioterapii okolic brzucha lub miednicy, pacjentów ze zwiększoną leukocytozą przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów w stanie czynnościowym ≥ 2 wg klasyfikacji WHO oraz u kobiet. Nieleczona odpowiednio biegunka może zagrażać życiu pacjenta, zwłaszcza w przypadku występującej jednocześnie neutropenii.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć picie dużych ilości napojów zawierających elektrolity oraz natychmiast zastosować odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe. Leki przeciwbiegunkowe przepisywane są przez oddział szpitalny, w którym podaje się pacjentowi irynotekan. Po wypisaniu ze szpitala pacjent powinien zaopatrzyć się w przepisane leki, aby w razie wystąpienia biegunki móc natychmiast rozpocząć jej leczenie. W razie wystąpienia biegunki pacjent musi również poinformować o tym lekarza lub oddział szpitalny, w którym podano irynotekan.

Obecnie zalecanym lekiem przeciwbiegunkowym jest loperamid w dużych dawkach (dawka początkowa 4 mg, następnie 2 mg co 2 godziny). Leczenie to należy kontynuować przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego płynnego stolca. Nie wolno modyfikować dawki. Ze względu na ryzyko porażennej niedrożności jelit loperamidu nie wolno w żadnym wypadku podawać w takich dawkach dłużej niż przez 48 kolejnych godzin ani krócej niż przez 12 godzin.

Jeśli oprócz biegunki u pacjenta występuje również ciężka neutropenia (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$), poza leczeniem przeciwbiegunkowym należy podawać zapobiegawczo antybiotyk o szerokim zakresie działania.

Oprócz stosowania antybiotyku leczenie biegunki powinno się odbywać w warunkach szpitalnych w następujących przypadkach:

- biegunka przebiega z gorączką,
- biegunka ma ciężki przebieg (konieczne jest dożylne nawodnienie pacjenta),
- biegunka utrzymuje się dłużej niż 48 godzin po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia loperamidem w dużych dawkach

Loperamidu nie należy stosować zapobiegawczo, nawet u pacjentów, u których opóźnione biegunki występowały w czasie poprzednich cykli leczenia.

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

Hematologia

Podczas leczenia irynotekaniem zaleca się cotygodniowe pełne badanie krwi. Pacjentów należy poinformować o ryzyku neutropenii i znaczeniu gorączki. Gorączkę neutropeniczną (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ i liczba neutrofilów $\leq 1000/\text{mm}^3$) należy natychmiast leczyć w warunkach szpitalnych, podając dożylne antybiotyki o szerokim zakresie działania.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie hematologiczne działania niepożądane, zaleca się zmniejszenie dawki w kolejnych kursach leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką biegunką istnieje zwiększone ryzyko zakażenia i toksyczności hematologicznej. U pacjentów z ciężką biegunką należy wykonać pełne badanie morfologiczne krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem terapii należy wykonać badanie czynności wątroby.

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

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem irynotekanu zaleca się zapobiegawcze podanie leku przeciwwymiotnego. Nudności i wymioty zgłaszano często. Pacjenci, u których wystąpią wymioty i opóźniona biegunka powinni być natychmiast hospitalizowani w celu leczenia.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (określanego jako wczesna biegunka oraz różne inne objawy, takie jak pocenie się, kurcze brzucha, łzawienie, zwężenie źrenic i nadmierne wydzielanie śliny) należy podać siarczan atropiny (250 mikrogramów podskórnym), jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów z astmą oskrzelową. Pacjentom, u których wystąpi ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zaleca się profilaktyczne podawanie siarczanu atropiny razem z kolejnymi dawkami irynotekanu.

Zaburzenia oddechowe

Podczas leczenia irynotekaniem niezbyt często występuje śródmiąższowa choroba płuc w postaci nacieków płucnych. Choroba ta może zakończyć się zgonem pacjenta. Do ewentualnych czynników ryzyka należą: stosowanie leków toksycznych dla płuc, radioterapia i stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii. Pacjentów z czynnikami ryzyka należy uważnie obserwować przed i w trakcie leczenia irynotekaniem, czy nie występują u nich objawy oddechowe.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na większą częstość zaburzeń czynności biologicznych u pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza czynności wątroby, należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki irynotekanu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niedrożnością jelit

Pacjentów z niedrożnością jelit nie wolno leczyć irynotekanem przed ustąpieniem niedrożności (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością urydylodifosfoglukuronylotransferazy (UDP-glukuronylotransferazy - UGT)

Jednym z metabolicznych szlaków inaktywacji czynnego metabolitu irynotekanu, SN-38, jest glukuronidacja do nieczynnego SN-38-glukuronidu (SN-38G) przez enzym UGT1A1: UDP-glukuronylotransferazę 1A1. Aktywność UGT1A1 jest zmniejszona u osób z polimorfizmem genu UGT1A1*28 lub z wrodzonym niedoborem UGT1A1 (zespół Criglera-Najjara typu 1 i 2). Metaanaliza danych wskazuje, że u osób homozygotycznych w odniesieniu do alleli UGT1A1*28 ryzyko toksyczności hematologicznej (stopnia III-IV) po podaniu irynotekanu w umiarkowanych lub dużych dawkach ($>150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) jest zwiększone. Nie można wykluczyć istnienia zależności pomiędzy genotypem UGT1A1 a występowaniem biegunki wywołanej przez irynotekan.

Jeśli irynotekan podawany jest w dawce 20 mg/ml pacjentom będącym homozygotami w odniesieniu do polimorfizmu UGT1A1*28, należy zastosować zwykłą dawkę początkową. Jednak ze względu na związek między genotypem a toksycznością hematologiczną pacjentów takich należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich zmiany hematologiczne. U pacjentów, u których podczas wcześniejszego leczenia toksyczność hematologiczna była nie do zaakceptowania, należy rozważyć zmniejszenie dawki. Nie wiadomo, o ile dokładnie należy zmniejszyć dawkę w tej grupie pacjentów, ale kolejne modyfikacje dawki należy ustalać na podstawie indywidualnej tolerancji leczenia.

Inne

Produkt leczniczy nie jest wskazany w przypadku wrodzonej nietolerancji fruktozy ze względu na zawartość sorbitolu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, co oznacza, że praktycznie nie zawiera sodu.

U pacjentów, u których występowały epizody odwodnienia na skutek biegunki i (lub) wymiotów lub posocznicy obserwowano rzadkie przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego lub niewydolności krążeniowej.

Podczas leczenia i przez co najmniej trzy miesiące po jego zakończeniu należy stosować metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu i silnych inhibitorów (np. ketokonazolu) lub induktorów izoenzymu CYP3A4 (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu, ziela dziurawca) ze względu na możliwość zmiany metabolizmu irynotekanu (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć możliwości interakcji między irynotekanem a lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Irynotekan hamuje aktywność esterazy cholinowej, a leki tego typu mogą wydłużać blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez suksametonium i znosić blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną działaniem niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych indukujących izoenzym CYP3A (np. karbamazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny) prowadzi do zmniejszenia

ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 oraz do osłabienia działania farmakodynamicznego. Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych wyrażał się zmniejszeniem o co najmniej 50% wartości AUC dla SN-38 i SN-38G. Poza indukcją enzymów 3A cytochromu P450, nasilona glukuronidacja i zwiększone wydzielanie z żółcią może odgrywać rolę w osłabieniu działania irynotekanu oraz jego metabolitów.

W jednym badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie ketokonazolu prowadziło do zmniejszenia AUC pochodnej kwasu aminowalerianowego (APC) o 87% oraz zwiększenia AUC metabolitu SN-38 o 109% w porównaniu z monoterapią irynotekanem.

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie leki o znanym działaniu hamującym (np. ketokonazol) lub pobudzającym (tj. ryfampicyna, karbamazepina lub fenytoina) enzym 3A cytochromu P450. Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z lekami hamującymi lub pobudzającymi ten enzym ze względu na możliwość wpływu na metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.4).

W małym badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym stosowano jednocześnie irynotekan w dawce 350 mg/m² pc. oraz preparat dziurawca (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie o 42% stężenia czynnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w osoczu. Dziurawiec zmniejsza stężenie SN-38 w osoczu, dlatego nie należy go stosować jednocześnie z irynotekanem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schemacie chemioterapii skojarzonej nie zmienia właściwości farmakokinetycznych irynotekanu.

Nie dowiedziono, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub *vice versa*.

W jednym badaniu wykazano zbliżone stężenia irynotekanu u pacjentów otrzymujących irynotekan z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) oraz w skojarzeniu z bewacyzumabem. Stężenia SN-38 (czynnego metabolitu irynotekanu) oceniano w podgrupie pacjentów (obejmującej około 30 osób na ramię badania) i stwierdzono, że były one około 33% większe u pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem niż sam irynotekan/5FU/FA. Ze względu na dużą zmienność międzyosobniczą i ograniczoną próbę nie wyjaśniono, czy zwiększenie stężenia SN-38 było wynikiem działania bewacyzumabu. Stwierdzono niewielkie zwiększenie częstości występowania biegunki i leukopenii, jako działań niepożądanych. U pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem odnotowano więcej przypadków zmniejszenia dawki irynotekanu.

U pacjentów, u których wystąpi ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia podczas leczenia skojarzonego bewacyzumabem z irynotekanem należy zmodyfikować dawkę irynotekanu zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie 4.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania irynotekanu u kobiet w ciąży. Wykazano teratogenne, embriotoksyczne i fetotoksyczne działanie irynotekanu u królików i szczurów. Z tego względu nie wolno go stosować w okresie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobietom w wieku rozrodczym otrzymującym irynotekan należy odradzić zajście w ciążę i, gdyby to jednak nastąpiło, zalecić niezwłoczne poinformowanie lekarza. Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni muszą stosować metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

W mleku samic szczurów w okresie laktacji stwierdzano obecność irynotekanu znakowanego ^{14}C . Nie wiadomo, czy irynotekan przenika do mleka kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt należy przerwać karmienie piersią na czas leczenia irynotekanem (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy ostrzec o możliwości zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania irynotekanu oraz doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w razie wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie odnoszą się do irynotekanu. Nie dowiedziono, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub *vice versa*. W przypadku skojarzonego leczenia z cetuksymabem zgłaszano dodatkowe działania niepożądane, związane z tym lekiem (np. wysypka trądzikowata w 88%). Informacje na temat działań niepożądanych irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Informacja o działaniach niepożądanych związanych ze skojarzonym leczeniem z bewacyzumabem znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Do działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekanem, oprócz obserwowanych podczas monoterapii kapecytabiną (lub zgłaszanych częściej niż podczas stosowania samej kapecytabiny) należą: *Bardzo często (działania niepożądane wszystkich stopni)*: zakrzepica/zator; *Często (działania niepożądane wszystkich stopni)*: reakcja nadwrażliwości, niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego; *Często (działania niepożądane stopnia 3. i 4.)*: gorączka neutropeniczna. Pełna informacja na temat działań niepożądanych kapecytabiny znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Do działań niepożądanych 3. i 4. stopnia opisywanych u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekanem i bewacyzumabem, oprócz obserwowanych podczas monoterapii bewacyzumabem lub zgłaszanych częściej niż podczas monoterapii kapecytabiną, należą: *Często (działania niepożądane stopnia 3. i 4.)*: neutropenia, zakrzepica/zator, nadciśnienie tętnicze i niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego. Pełna informacja na temat działań niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu znajduje się w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

Następujące działania niepożądane uznane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podaniem irynotekanu opisywano u 765 pacjentów otrzymujących irynotekan w monoterapii w zalecanej dawce 350 mg/m² pc. oraz u 145 pacjentów leczonych irynotekanem podawanym co drugi tydzień w zalecanej dawce 180 mg/m² pc. w skojarzeniu z 5FU/FA.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są wczesna i opóźniona biegunka, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, łysienie i gorączka bez zakażenia. Wczesna i opóźniona biegunka, potencjalnie ciężka i oporna na leczenie, neutropenia, nudności i (lub) wymioty oraz trudności w oddychaniu, są objawami działania toksycznego ograniczającego dawkę leku oraz ciężkimi działaniami niepożądanymi, które wymagają natychmiastowej pomocy lekarza.

Częstość działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze lub niewydolność sercowo-naczyniowa u pacjentów z posocznicą.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia jest działaniem niepożądanym, ograniczającym dawkę. Neutropenia była przemijająca i nie nasilała się wraz z dawką. Mediana czasu do jej największego nasilenia wynosiła 8 dni zarówno podczas monoterapii, jak i leczenia skojarzonego.

Podczas monoterapii:

Bardzo często: neutropenia (u 78,7% pacjentów), z czego ciężka neutropenia (liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$) u 22,6% pacjentów. Spośród ocenianych cykli leczenia w 18% liczba neutrofilów wynosiła mniej niż $1000/\text{mm}^3$, w tym w 7,6% była mniejsza niż $500/\text{mm}^3$. Całkowite ustąpienie neutropenii obserwowano zwykle po 22 dniach.

Niedokrwistość zgłaszano u około 58,7% pacjentów (u 8% stężenie hemoglobiny wynosiło mniej niż 80 g/l, a u 0,9% mniej niż 65 g/l).

Zakażenia występowały u około 10,3% pacjentów (2,5% cykli).

Często: gorączkę z ciężką neutropenią opisywano u 6,2% pacjentów (1,7% cykli chemioterapii).

Zakażenia były związane z ciężką neutropenią u około 5,3% pacjentów (1,1% cykli). W dwóch przypadkach zakażenia zakończyły się zgonem pacjenta.

Małopłytkowość ($<100\ 000$ komórek/ mm^3) obserwowano u 7,4% pacjentów (1,8% cykli), przy czym w 0,9% przypadków liczba płytek wynosiła $\leq 50\ 000$ komórek/ mm^3 (0,2% cykli). U prawie wszystkich pacjentów normalizacja liczby płytek nastąpiła w ciągu około 22 dni.

Podczas leczenia skojarzonego:

Bardzo często: neutropenię obserwowano u 82,5% pacjentów, z czego ciężką neutropenię (liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$) u 9,8% pacjentów. Spośród ocenianych cykli leczenia w 67,3% liczba neutrofilów wynosiła mniej niż $1000/\text{mm}^3$, w tym w 2,7% była mniejsza niż $500/\text{mm}^3$. Całkowite ustąpienie neutropenii obserwowano zwykle w ciągu 7 do 8 dni.

Niedokrwistość zgłaszano u 97,2% pacjentów (w 2,1% przypadków stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 80 g/l).

Małopłytkowość ($<100\ 000$ komórek/ mm^3) obserwowano u 32,6% pacjentów (21,8% cykli). Nie stwierdzono ciężkiej małopłytkowości ($<50\ 000$ komórek/ mm^3).

Często: gorączkę z ciężką neutropenią opisano u 3,4% pacjentów (0,9% cykli chemioterapii).

Zakażenia występowały u około 2% pacjentów (0,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli). W 1 przypadku zakażenie zakończyło się zgonem pacjenta.

Bardzo rzadko: zgłoszono jeden przypadek obwodowej trombocytopenii z obecnością przeciwciał przeciw płytkowych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: łagodne reakcje alergiczne

Rzadko: reakcje anafilaktyczne lub rzekomooanafilaktyczne

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: przemijające zaburzenia mowy podczas infuzji irynotekanu

Zaburzenia serca

Rzadko: nadciśnienie tętnicze w trakcie lub po podaniu infuzji

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie płuc z naciekami płucnymi.

Opisywano wczesne objawy w postaci duszności (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Opóźniona biegunka

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

Podczas monoterapii:

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia przeciwbiegunkowego. W ocenianych kursach chemioterapii u 14% pacjentów wystąpiła ciężka biegunka. Pierwsze płynne stolce wystąpiły średnio (mediana) w 5. dniu po infuzji trójwodnego chlorowodoru irynotekanu.

Podczas leczenia skojarzonego:

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 13,1% pacjentów stosujących się do zaleceń leczenia przeciwbiegunkowego. W ocenianych kursach chemioterapii u 3,9% pacjentów wystąpiła ciężka biegunka.

Niezbyt często:

Zgłaszano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, z których jeden został potwierdzony w badaniu bakteriologicznym (*Clostridium difficile*).

Nudności i wymioty

Podczas monoterapii:

Bardzo często: Nudności i wymioty miały nasilenie ciężkie u około 10% pacjentów otrzymujących leki przeciwwymiotne.

Podczas leczenia skojarzonego:

Często: Obserwowano mniejszą częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów (odpowiednio u 2,1% i 2,8% pacjentów).

Odwodnienie

Często: Przypadki odwodnienia w wyniku biegunki i (lub) wymiotów.

Niezbyt często: U pacjentów z odwodnieniem związanym z biegunką i (lub) wymiotami zgłaszano przypadku niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności sercowo-krążeniowej.

Inne zaburzenia żołądka i jelit

Często: Obserwowano zaparcia związane ze stosowaniem irynotekanu i (lub) loperamidu, które występowały:

- w monoterapii: u mniej niż 10% pacjentów
- w leczeniu skojarzonym: u 3,4% pacjentów.

Niezbyt często: Niedrożność jelit lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Rzadko: Zapalenie okrężnicy, w tym zapalenie kątnicy, niedokrwienne lub wrzodziejące zapalenie okrężnicy i perforacja jelita. Z terapią irynotekanem były związane przypadki objawowego lub bezobjawowego zapalenia trzustki.

Do innych łagodnych objawów należą: brak łaknienia, ból brzucha i zapalenie błony śluzowej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: przemijające łysienie

Niezbyt często: łagodne reakcje skórne

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka bez zakażenia i bez ciężkiej neutropenii u 12% pacjentów otrzymujących lek w monoterapii.

Często: Ostry zespół cholinergiczny: ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów leczonych monoterapią i u 1,4% pacjentów leczonych w terapii skojarzonej.

Głównymi objawami była wczesna biegunka i różne inne objawy, takie jak bóle brzucha, zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa, niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i wzmożone wydzielanie śliny występujące podczas podawania leku lub w ciągu 24 godzin po infuzji irynotekanu. Objawy te ustępowały po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Astenia miała ciężki przebieg u mniej niż 10% pacjentów leczonych monoterapią oraz u 6,2% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone. Nie ustalono jednoznacznego związku przyczynowego ze stosowaniem irynotekanu.

U 6,2% pacjentów leczonych w terapii skojarzonej występowała gorączka bez zakażenia oraz bez ciężkiej neutropenii.

Niezbyt często: łagodne odczyny w miejscu podania infuzji.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: wczesne objawy, takie jak skurcze lub bolesne kurcze mięśni oraz parestezje.

Badania diagnostyczne

Bardzo często: podczas leczenia skojarzonego obserwowano przemijające zwiększenie (stopień 1. i 2.) aktywności AspAT (15% pacjentów), AlAT (11%), fosfatazy zasadowej (11% pacjentów) lub stężenia bilirubiny w surowicy (10% pacjentów), bez progresji przerzutów do wątroby.

Często: w monoterapii obserwowano przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz (9,2% pacjentów), fosfatazy zasadowej (8,1% pacjentów) lub stężenia bilirubiny w surowicy (1,8% pacjentów), bez progresji przerzutów do wątroby. U 7,3% pacjentów obserwowano przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W trakcie leczenia skojarzonego u 1% pacjentów obserwowano przemijające zwiększenie (stopień 3.) stężenia bilirubiny w surowicy. Nie obserwowano zmian stopnia 4.

Rzadko: hipokaliemia i hiponatremia, zwykle związane z wystąpieniem biegunki i wymiotów.

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

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu po podaniu dawek do około dwóch razy większych niż zalecana dawka terapeutyczna, które może zakończyć się zgonem. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znana odtrutka na irynotekan.

Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania odwodnieniu w wyniku biegunki oraz leczyć powikłania związane z zakażeniami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX19

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest lekiem onkolitycznym, wybiórczo hamującym aktywność topoizomerazy I DNA. W większości tkanek irynotekan jest metabolizowany przez karboksyesterazę do SN-38, który w porównaniu z irynotekaniem wykazuje większą aktywność w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I oraz większą cytotoksyczność w stosunku do linii komórek nowotworowych mysich i ludzkich. Hamowanie aktywności topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 powoduje uszkodzenia pojedynczej nici DNA, które blokują widelki replikacyjne DNA i odpowiadają za działanie cytotoksyczne. Działanie cytotoksyczne zależało od czasu i było wybiórcze wobec fazy S.

W warunkach *in vitro* irynotekan i SN-38 nie były rozpoznawane w istotnym stopniu przez glikoproteinę P MDR i wykazywały działanie cytotoksyczne na linie komórkowe odporne na doksorubicynę i winblastynę.

Ponadto irynotekan wykazuje *in vivo* szeroki zakres aktywności przeciwnowotworowej w modelach doświadczalnych guzów u myszy (gruczolakorak przewodu trzustkowego P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki jelita grubego C38 i C51) oraz ksenotransplantach ludzkich (gruczolakorak jelita grubego Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan jest również aktywny w nowotworach wykazujących ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczka P388 oporna na winkrystynę i doksorubicynę).

Oprócz aktywności przeciwnowotworowej, najbardziej istotnym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie acetylocholinesterazy.

Dane kliniczne

Terapia skojarzona w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego z przerzutami:

Leczenie skojarzone z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem

Przeprowadzono badanie III fazy u 385 nieleczonych uprzednio pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których stosowano leczenie zgodnie ze schematem dawkowania co dwa tygodnie (patrz punkt 4.2) lub raz w tygodniu. W każdym schemacie dawkowania co dwa tygodnie, po podaniu irynotekanu w dawce 180 mg/m² pc. raz na dwa tygodnie, w 1. dniu podaje się wlew dożylny z kwasu folinowego (200 mg/m² pc. dożylnie w ciągu 2 godzin) i 5-fluorouracyl (400 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, a następnie 600 mg/m² pc. w trwającej 22 godziny infuzji dożylniej). W 2. dniu podaje się ponownie kwas folinowy i 5-fluorouracyl według tego samego schematu dawkowania. W schemacie cotygodniowym, po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m² pc. podaje się kwas folinowy w infuzji (500 mg/m² pc. dożylnie przez 2 godziny), a następnie 5-fluorouracyl (2300 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej) przez 6 tygodni.

W badaniu leczenia skojarzonego z zastosowaniem wyżej opisanych dwóch schematów dawkowania, skuteczność irynotekanu oceniano u 198 leczonych pacjentów:

	Leczenie skojarzone (oba schematy dawkowania) (n=198)		Schemat dawkowania raz w tygodniu (n=50)		Schemat dawkowania raz na dwa tygodnie (n=148)	
	Irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA
Odpowiedź (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Wartość p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana czasu do progresji (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Wartość p	p<0,001		NZ		p=0,001	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Wartość p	NZ		p=0,043		NZ	
Mediana czasu trwania odpowiedzi i stabilizacji (miesiące)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Wartość p	p<0,001		NZ		p=0,003	
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Wartość p	p=0,0014		NZ		p<0,001	
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Wartość p	p=0,028		NZ		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NZ: nieznamienne

* analiza populacji zgodnie z protokołem badania

Przy schemacie dawkowania raz w tygodniu częstość ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekanem w skojarzeniu z 5FU/FA i 25,6% u pacjentów leczonych samym schematem 5FU/FA. Częstość ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekanem w skojarzeniu z 5FU/FA i 2,4% u pacjentów leczonych samym schematem 5FU/FA.

Ponadto w grupie, u której stosowano leczenie skojarzone z irynotekanem, mediana czasu do trwałego pogorszenia stanu czynnościowego pacjenta była znacząco większa niż w grupie leczonej samym 5FU/FA ($p=0,046$).

W omawianym badaniu III fazy jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Czas do trwałego pogorszenia stanu pacjenta był konsekwentnie dłuższy w grupach otrzymujących irynotekan. Przebieg zmian w skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (Global Health Status/Quality of Life) był nieco lepszy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone z irynotekanem. Wprawdzie różnica ta nie była znamienna, pokazuje jednak, że w leczeniu skojarzonym z irynotekanem można uzyskać skuteczność kliniczną bez zmian jakości życia.

Leczenie skojarzone z bewacyzumabem

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą oceniano zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z irynotekanem/5FU/FA, jako leczenia pierwszej linii w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dołączenie bewacyzumabu do leczenia skojarzonego o składzie irynotekan/5FU/FA spowodowało statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Korzyść kliniczną, mierzoną jako całkowity czas przeżycia, zaobserwowano we wszystkich zdefiniowanych wstępnie podgrupach pacjentów (w tym również w zależności od wieku, płci, statusu czynnościowego, lokalizacji guza pierwotnego, liczby zajętych narządów i czasu trwania przerzutów). Patrz także Charakterystyka Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Podsumowanie wyników oceny skuteczności w badaniu AVF2107g zostało przedstawione w tabeli

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

^a 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie

^b w stosunku do ramienia kontrolnego.

Leczenie skojarzone z cetuksymabem

EMR 62 202-013: W tym randomizowanym badaniu u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia w tym wskazaniu, porównywano skojarzoną terapię cetuksymabem i irynotekaniem plus 5-FU/FA w infuzji (n=599) do samej chemioterapii (n=599). Odsetek pacjentów z guzami bez mutacji genu KRAS w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena genu KRAS, wynosił 64%.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu podsumowano w tabeli niżej:

	Populacja ogólna		Populacja bez mutacji genu KRAS	
Zmienna/statystyka	Cetuksymab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuksymab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% CI)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
Wartość p	0,0038		0,0025	
PFS				
Wskaźnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Wartość p	0,0479		0,0167	

CI = przedział ufności

FOLFIRI = irynotekan plus 5-FU/FA w infuzji

ORR = całkowity współczynnik odpowiedzi (pacjenci, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź)

PFS = czas przeżycia bez progresji

Leczenie skojarzone z kapecytabiną

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m² pc. przez 2 tygodnie w cyklach trzytygodniowych w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Ośmiuset dwudziestu pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do ramienia z zastosowaniem leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszej linii (1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugiej linii (350 mg/m² pc. pierwszego dnia) oraz w trzeciej linii skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: kapecytabina w pierwszej linii (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² pc. pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugiej linii (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. pierwszego dnia). Wszystkie cykle terapeutyczne podawano w odstępach 3 tygodni. W pierwszej linii leczenia mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji według zamierzonego leczenia (ang. intent-to-treat – ITT) wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI 5,1 - 6,2 miesiąca) w przypadku monoterapii kapecytabiną oraz 7,8 miesiąca (95% CI 7,0 - 8,3 miesiąca) w przypadku terapii schematem XELIRI (p=0,0002).

Dane z analizy przejściowej wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² pc. przez 2 tygodnie w cyklach co 3 tygodnie, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Stu piętnastu pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowa przerwa), irynotekan (200 mg/m² pc. w 30-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie); 118 pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowa przerwa), oksaliplatyna (130 mg/m² pc. jako 2-godzinna infuzja pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie). Przeżycie wolne od progresji choroby po 6 miesiącach w populacji ITT wyniosło 80% (XELIRI plus bewacyzumab) vs. 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita i częściowa) wyniósł 45% (XELOX plus bewacyzumab) vs. 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

Monoterapia w leczeniu drugiej linii raka jelita grubego z przerzutami

Badania kliniczne II/III fazy przeprowadzono według schematu dawkowania w odstępach trzytygodniowych u ponad 980 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których wcześniejsze leczenie 5-fluorouracylem zakończyło się niepowodzeniem. Skuteczność irynotekanu oceniano u 765 pacjentów z udokumentowaną progresją choroby w trakcie stosowania 5-fluorouracylu w chwili przyjęcia do badania.

	Faza III					
	Irynotekan a leczenie podtrzymujące			Irynotekan a 5FU		
	Irynotekan n=183	Leczenie podtrzymujące n=90	wartość p	Irynotekan n=127	5FU n=129	wartość p
Czas przeżycia bez progresji po 6 miesiącach (%)	n.d.	n.d.		33,5*	26,7	p=0,03
Czas przeżycia po 12 miesiącach (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

n.d. nie dotyczy

* różnica znamionna statystycznie

W badaniach II fazy przeprowadzonych u 455 pacjentów z zastosowaniem schematu dawkowania co trzy tygodnie wskaźnik przeżycia bez progresji po 6 miesiącach wynosił 30%, a mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 18 miesięcy.

Ponadto przeprowadzono nieporównawcze badania II fazy z udziałem 304 pacjentów leczonych według schematu dawkowania raz w tygodniu dawką 125 mg/m² pc., podawaną w 90-minutowej infuzji dożylniej przez 4 kolejne tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy. W badaniach tych mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia wynosiła 10 miesięcy. W grupie 193 pacjentów leczonych według cotygodniowego schematu dawkowania, z dawką początkową 125 mg/m² pc., profil bezpieczeństwa był porównywalny do schematu dawkowania co trzy tygodnie. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych wodnistych stolców wynosiła 11 dni.

Leczenie skojarzone z cetuksymabem po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej z irynotekaniem

Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabem z irynotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Leczenie skojarzone zastosowano ogółem u 356 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami wykazującym ekspresję EGFR, u których stwierdzono ostatnio niepowodzenie cytotoksycznej chemioterapii z irynotekaniem i których sprawność oceniono na minimum 60 punktów w skali Karnofsky'ego (przy czym u większości pacjentów tej grupy wynik był ≥ 80).

EMR 62 202-007: w tym randomizowanym badaniu porównywano leczenie skojarzone cetuksymabem z irynotekaniem (218 pacjentów) do cetuksymabu stosowanego w monoterapii (111 pacjentów).

IMCL CP02-9923: w otwartym badaniu z pojedynczym ramieniem oceniano leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności w tych badaniach zostały podsumowane w poniższej tabeli:

Badanie	N	ORR		DCR		PFS (miesiące)		OS (miesiące)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Mediana	95% CI	Mediana	95% CI
Cetuksymab+irynotekan									
EMR 62 202-007	18	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCLCP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuksymab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

CI = przedział ufności,

DCR = odsetek kontroli choroby: pacjenci wykazujący pełną lub częściową odpowiedź, lub stabilizację przebiegu choroby przez co najmniej 6 tygodni,

ORR = całkowity współczynnik odpowiedzi (pacjenci, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź),

OS = całkowity czas przeżycia,

PFS = czas przeżycia bez progresji

Skuteczność leczenia skojarzonego z zastosowaniem cetuksymabu z irynotekaniem była większa niż cetuksymabu stosowanego w monoterapii w odniesieniu do takich parametrów oceny, jak ORR (całkowity współczynnik odpowiedzi), DCR (odsetek kontroli choroby) i PFS (czas przeżycia bez progresji). W randomizowanym badaniu nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite (wskaźnik ryzyka 0,91, $p=0,48$).

Dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Nasilenie najważniejszych działań toksycznych irynotekanu (np. neutropenii i biegunki) jest zależne od wielkości ekspozycji (AUC) zarówno na lek macierzysty, jak i na metabolit SN-38. Podczas leczenia w monoterapii stwierdzono istotne korelacje między działaniem toksycznym na układ krwiotwórczy (zmniejszenie do minimum liczby leukocytów i neutrofilów) lub biegunką a wartością AUC irynotekanu i metabolitu SN-38.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu I fazy, w którym 60 pacjentów otrzymywało co trzy tygodnie od 100 do 750 mg/m² pc. irynotekanu w infuzji dożylną trwającej 30 minut, wykazano dwu- lub trójfazową eliminację leku. Średni klirens osoczowy wynosił 15 l/godz./m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss})

wynosiła 157 l/m². Średni okres półtrwania w osoczu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w fazie drugiej 2,5 godziny, a w końcowej fazie eliminacji 14,2 godziny. Profil eliminacji SN-38 był dwufazowy, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 13,8 godziny. Średnie maksymalne stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu, uzyskane pod koniec wlewu zalecanej dawki 350 mg/m² pc, wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 µg/ml. Średnia wartość AUC (poła pod krzywą) wynosiła, odpowiednio, 34 µg x godz./ml i 451 µg x godz./ml. W przypadku SN-38 obserwowano zasadniczo dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych.

Analizę parametrów farmakokinetycznych irynotekanu przeprowadzono u 148 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, leczonych z zastosowaniem różnych schematów i różnych dawek w badaniach II fazy. Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu 3-kompartimentowego odpowiadały wartościom stwierdzonym w badaniach I fazy. Wszystkie badania wykazały, że ekspozycja na irynotekan (CPT-11) i SN-38 zwiększa się proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11, a ich parametry farmakokinetyczne są zależne od liczby wcześniejszych cykli i schematu podawania.

In vitro irynotekan wiąże się z białkami osocza w 65%, a SN-38 w 95%.

Badania rozkładu masy i badania metabolizmu z użyciem irynotekanu znakowanego ¹⁴C wykazały, że ponad 50% podanej dożylnie dawki wydalone jest w postaci niezmienionej, z czego 33% z kałem głównie przez żółć, a 22% w moczu.

Wykazano istnienie dwóch szlaków metabolicznych, z których każdy dotyczy co najmniej 12% dawki:

- hydroliza przez karboksyloesterazę do czynnego metabolitu SN-38. Związek ten jest wydalany głównie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany drogą żółciową i nerkową (mniej niż 0,5% dawki irynotekanu). Glukuronid SN-38 jest prawdopodobnie hydrolizowany następnie w jelitach.
- procesy utleniania przy udziale enzymów 3A cytochromu P450, prowadzące do otwarcia zewnętrznego pierścienia piperidyny i powstania pochodnej kwasu aminowalerianowego (ang. aminopentanoic acid derivative – APC) i pochodnej pierwszorzędowej aminy (NPC), patrz punkt 4.5.

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

Klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40% u pacjentów, u których stężenia bilirubiny są 1,5 do 3 razy większe niż GGN. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m² pc. powoduje stężenia w osoczu porównywalne do stężeń obserwowanych po podaniu 350 mg/m² pc. pacjentom z nowotworem złośliwym i prawidłowymi parametrami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie mutagenne irynotekanu i SN-38 wykazano *in vitro* w teście aberracji chromosomów w komórkach jajnika chomika chińskiego oraz *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy. Nie wykazano działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano raz w tygodniu przez 13 tygodni lek w maksymalnej dawce 150 mg/m² pc. (co stanowi mniej niż połowę zalecanej dawki dla ludzi), w ciągu 91 tygodni od zakończenia podawania irynotekanu nie stwierdzono obecności guzów będących następstwem leczenia.

Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki i podaniu wielokrotnym prowadzono na myszach, szczurach i psach. Najistotniejsze działania toksyczne obserwowano w układzie krwiotwórczym i limfatycznym. U psów odnotowano opóźnioną biegunkę z atrofią i ogniskową martwicą błon śluzowych jelit, a także wyłysienie. Nasilenie tych działań było zależne od podanej dawki i przemijające.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)
Kwas mlekowy
Sodu wodorotlenek (do uzyskania pH 3,5)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem
3 lata.

Po otwarciu
Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu.

Po rozcieńczeniu
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli nie, odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu przed zastosowaniem ponosi użytkownik (zwykle do 24 godzin w temperaturze 2-8°C, chyba że rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i walidowanych warunkach jałowości).
Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną przez 28 dni w temperaturze 2-8°C oraz w temperaturze pokojowej (20-25°C) przy ochronie przed światłem i przez 48 godzin bez ochrony przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki przechowywać w zewnętrznym pudełku tekturowym w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z oranżowego szkła (typu I) zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej fluoropolimerem, z aluminiowym uszczelnieniem. Fiolka pakowana lub niepakowana w zabezpieczającą plastikową folię Onko-Safe. Opakowanie Onko-Safe nie styka się z produktem leczniczym, ale zapewnia dodatkową ochronę leku podczas transportu i zwiększa bezpieczeństwo personelu medycznego.

Wielkość opakowań:
40 mg/2 ml: 1, 5, 10 fiolek
100 mg/5 ml: 1, 5, 10 fiolek
150 mg/7,5 ml: 1, 5, 10 fiolek
300 mg/15 ml: 1 fiolka
500 mg/25 ml: 1 fiolka

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Postępowanie z irynotekaniem

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność przygotowując irynotekan do podania. Rozcieńczenia powinny być wykonywane przez wyszkolony personel w warunkach jałowych i specjalnie wyznaczonym miejscu. Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi.

Instrukcja rozcieńczania

Irynotekan w koncentracji do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony do podawania wyłącznie w infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu zalecanymi rozcieńczalnikami: 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do infuzji. W sposób jałowy pobrać z fiolki wymaganą ilość koncentratu irynotekanu za pomocą skalibrowanej strzykawki i wstrzyknąć do worka lub butelki z płynem infuzyjnym o pojemności 250 ml. Uzyskany roztwór do infuzji należy dokładnie wymieszać przez ręczne obracanie.

Jeśli w fiolce lub przygotowanym roztworze pojawi się osad, produkt należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami usuwania odpadów po lekach cytotoksycznych.

Zalecenia ochronne dotyczące przygotowania irynotekanu w roztworze do infuzji

1. Należy korzystać z specjalnego pomieszczenia wyposażonego w łożę z wyciągiem laminarnym oraz nakładać rękawiczki ochronne i fartuch. W przypadku braku specjalnego pomieszczenia należy założyć maszkę na usta i okulary ochronne.
2. Otwarte pojemniki, takie jak fiolki i butelki do infuzji oraz zużyte kaniule, strzykawki, cewniki, rurki i resztki substancji cytotoksycznych należy traktować jako odpady niebezpieczne i usuwać zgodnie z lokalnymi wytycznymi postępowania z NIEBEZPIECZNYMI ODPADAMI.
3. W przypadku wylania płynu należy postępować według następujących zaleceń:
 - należy nosić odzież ochronną
 - rozbite szkło należy zebrać i wrzucić do pojemnika na NIEBEZPIECZNE ODPADY
 - zanieczyszczone powierzchnie należy spłukać dużą ilością zimnej wody
 - po opłukaniu powierzchnie te należy dokładnie wytrzeć, a materiały użyte do wycierania należy wyrzucić do pojemnika na NIEBEZPIECZNE ODPADY
4. Jeśli dojdzie do kontaktu irynotekanu ze skórą, miejsce to należy obficie przemyć pod bieżącą wodą, a następnie umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu leku z błonami śluzowymi, należy je natychmiast przemyć wodą. W razie uczucia dyskomfortu związanego z kontaktem leku ze skórą lub błonami śluzowymi, należy zgłosić się do lekarza.
5. Jeśli dojdzie do kontaktu irynotekanu z oczami, należy przemyć je dużą ilością wody. Należy natychmiast zgłosić się do okulisty.

Usuwanie

Wszystkie materiały stosowane do przygotowania i podawania leku lub mające jakikolwiek kontakt z irynotekaniem należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi postępowania ze środkami cytotoksycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestr. 11
A-4866 Unterach, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

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