

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Koncentrat zawiera 20 mg/ml irynotekanu chlorowodorku trójwodnego, co jest równoważne z 17,33 mg/ml irynotekanu.

Każda fiolka 2 ml zawiera 40 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Każda fiolka 6 ml zawiera 100 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Substancje pomocnicze:

Każda 2 ml fiolka zawiera 90 mg sorbitolu E420.

Każda 6 ml fiolka zawiera 225 mg sorbitolu E420.

Sód

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, żółty roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irinocol jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii w związku z zaawansowanym rakiem,
- w monoterapii u pacjentów leczonych bez powodzenia schematem zawierającym 5-fluorouracyl.

Irinocol w połączeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami, z ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor – EGFR) i ekspresją genu *KRAS* bez mutacji (typ dziki) u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia z powodu nowotworu z przerzutami i u chorych po nieskutecznej terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan (patrz punkt 5.1).

Irinocol w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest przeznaczony do leczenia pierwszej linii pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami.

Irinocol w połączeniu z kapecytabiną, z lub bez bewacyzumabu, jest wskazany jako leczenie pierwszej linii chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek przeznaczony wyłącznie do leczenia dorosłych. Irinocol roztwór do infuzji należy podawać do żyły obwodowej lub ośrodkowej.

Dawkowanie

W monoterapii (u pacjentów uprzednio leczonych):

Zalecana dawka produktu leczniczego Irinocol wynosi 350 mg/m², podawane raz na trzy tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut (patrz punkty 4.4 i 6.6).

W terapii skojarzonej (u pacjentów uprzednio nie leczonych):

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (ang. folinic acid – FA) zostały ocenione w poniższych schematach (patrz punkt 5.1):

- Irinocol plus 5FU/FA w schemacie jeden raz co 2 tygodnie

Zalecana dawka produktu leczniczego Irinocol wynosi 180 mg/m², podawane raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut, po zakończeniu którego należy podać we wlewie dożylnym kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Dawkowanie i sposób podawania cetuksymabu stosowanego w terapii skojarzonej - zobacz informacje dotyczące tego produktu leczniczego.

Zazwyczaj stosowana jest taka sama dawka irynotekanu, jaka była podawana w ostatnich cyklach poprzedniej terapii z użyciem irynotekanu. Produktu leczniczego Irinocol nie wolno podawać wcześniej niż po 1 godzinie od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Dawkowanie i sposób podawania bewacyzumabu - patrz odpowiednia charakterystyka produktu leczniczego.

Dawkowanie i sposób podawania kapecytabiny w skojarzeniu - patrz punkt 5.1 oraz odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego.

Modyfikacje dawkowania:

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

Dawkę produktu leczniczego Irinocol oraz 5FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć na początku kolejnego wlewu, w zależności od najwyższego stopnia działań niepożądanych, które zaobserwowano podczas wcześniejszego wlewu. Podanie leku może zostać odroczone na 1 do 2 tygodni do ustąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Dawkę produktu leczniczego Irinocol i (lub) 5FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć o 15% do 20%, jeśli wystąpią następujące działania niepożądane:

- toksyczność hematologiczna (neutropenia 4. stopnia, neutropenia z gorączką [neutropenia 3.–4. stopnia i gorączka 3.–4. stopnia], trombocytopenia i leukopenia [4. stopnia]),
- toksyczność niehematologiczna (3.–4. stopnia).

Zalecenia co do modyfikacji dawkowania cetuksymabu, (jeśli jest on stosowany w skojarzeniu z irynotekanem, muszą być zgodne z informacjami dla tego produktu medycznego.

Zalecenia co do modyfikacji dawkowania bewacyzumabu, jeśli jest stosowany w skojarzeniu ze schematem Irinocol/5FU/FA) znajdują się w charakterystyce produktu leczniczego bewacyzumabu.

W przypadku stosowania w połączeniu z kapecytabiną u chorych w wieku 65 lat lub powyżej, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego kapecytabiny zaleca się zmniejszenie początkowej dawki kapecytabiny do 800 mg/m² 2 razy na dobę. Patrz również zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w schematach leczenia skojarzonego w charakterystyce produktu leczniczego kapecytabiny.

Czas trwania leczenia:

Leczenie irynotekaniem powinno być kontynuowane, dopóki nie wystąpi obiektywnie stwierdzona progresja choroby albo do wystąpienia niedopuszczalnego działania toksycznego.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

W monoterapii: u pacjentów w stanie sprawności mniejszym lub równym 2 wg klasyfikacji WHO, w przypadku stężenia bilirubiny nie przekraczającego trzykrotnej wartości górnej granicy normy, należy ustalić początkową dawkę irynotekanu. U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50%, klirens irynotekanu jest obniżony (patrz punkt 5.2). Dlatego też ryzyko toksyczności hematologicznej jest u nich większe. Tak więc, w tej grupie pacjentów należy oznaczać co tydzień pełną morfologię krwi.

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny wynosi do 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy, zalecana dawka leku Irinocol wynosi 350 mg/m².
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny wynosi od 1,5 do 3-krotnej wartości górnej granicy normy, zalecana dawka leku Irinocol wynosi 200 mg/m².
- Pacjenci, u których stężenie bilirubiny jest większe niż 3-krotna górna granica normy, nie powinni być leczeni produktem leczniczym Irinocol (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych irynotekaniem w skojarzeniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Produkt leczniczy Irinocol nie jest zalecany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie przeprowadzono swoistych badań farmakokinetycznych w grupie pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak, należy ostrożnie dobierać dawkę leku w tej populacji, z powodu częściej występującego pogorszenia funkcji biologicznych. Grupa ta wymaga bardziej intensywnego monitorowania leczenia (patrz punkt 4.4).

Sposób podania:

Irinocol jest cytotoksycznym produktem leczniczym. W celu uzyskania informacji o szczególnych środkach ostrożności dotyczących usuwania i przygotowania leku do stosowania patrz punkt 6.6.

Irinocol nie jest przeznaczony do pojedynczych wstrzyknięć dożylnych. Wlew dożylny nie może trwać krócej niż 30 minut ani dłużej niż 90 minut.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Irinocol
- Przewlekła zapalna choroba jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Stężenie bilirubiny ponad 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego.
- Stan sprawności według klasyfikacji WHO > 2.
- Stosowanie preparatów dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazania do stosowania cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny wymienione są w informacjach dotyczących tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Irinocol należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia chemioterapii przeciwnowotworowej oraz na oddziałach specjalizujących się w stosowaniu cytotoksycznej chemioterapii.

Ze względu na rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych, Irinocol należy stosować w poniższych przypadkach tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści z jego stosowania przewyższają potencjalne ryzyko terapeutyczne.

- U pacjentów z czynnikiem ryzyka, szczególnie u tych, którzy znajdują się w stanie sprawności 2 według klasyfikacji WHO.
- W rzadkich przypadkach, gdy pacjenci nie są w stanie przestrzegać zaleceń dotyczących leczenia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego i przedłużonego zastosowania leczenia przeciwbiegunkowego skojarzonego z przyjmowaniem dużych ilości płynów po wystąpieniu opóźnionej biegunki). W takich przypadkach zaleca się ścisłą obserwację w szpitalu.

Irynotekan w monoterapii jest zwykle przepisywany w schemacie dawkowania 1 raz na 3 tygodnie. Niemniej jednak u pacjentów, którzy mogą wymagać bardziej ścisłej obserwacji albo u pacjentów, u których istnieje szczególne niebezpieczeństwo ciężkiej neutropenii, można rozważyć schemat dawkowania 1 raz na tydzień (patrz punkt 5.1).

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia opóźnionej biegunki, która może pojawić się po upływie ponad 24 godzin od podania produktu leczniczego Irinocol i w dowolnym momencie przed kolejnym podaniem. W monoterapii mediana czasu do wystąpienia pierwszego luźnego stolca wynosiła pięć dni po podaniu irynotekanu. Pacjenci powinni szybko poinformować lekarza prowadzącego o pojawieniu się biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Pacjentami szczególnie podatnymi na wystąpienie biegunki są osoby, które przeszły uprzednio radioterapię okolicy brzucha/miednicy, z wyjściową zbyt dużą liczbą leukocytów, pacjenci w stanie sprawności ≥ 2 według klasyfikacji WHO oraz kobiety. Niewłaściwie leczona biegunka może zagrażać życiu pacjenta, szczególnie w przypadku współistniejącej neutropenii.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego luźnego stolca, pacjent powinien rozpocząć picie dużych objętości napojów zawierających elektrolity oraz natychmiast zastosować odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. Recepta na przeciwbiegunkowe produkty lecznicze będzie wypisana przez oddział, na którym podawano irynotekan. Po wypisaniu ze szpitala, pacjenci powinni nabyć przepisane leki, aby w razie pojawienia się biegunki możliwe było natychmiastowe leczenie. Dodatkowo, w przypadku wystąpienia biegunki, pacjenci muszą poinformować o tym lekarza prowadzącego lub oddział, na którym podano im irynotekan.

Aktualnie zalecana terapia przeciwbiegunkowa obejmuje duże dawki loperamidu (dawka początkowa 4 mg a następnie dawka 2 mg co 2 godziny). Terapia ta powinna być kontynuowana przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego luźnego stolca i nie należy jej modyfikować. W żadnym przypadku nie powinno się stosować loperamidu w takich dawkach dłużej niż 48 godzin, ponieważ istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia porażennej niedrożności jelit, jak i przez okres krótszy niż 12 godzin.

Gdy biegunce towarzyszy ciężka neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych $<500/\text{mm}^3$), dodatkowo wraz z leczeniem przeciwbiegunkowym należy zastosować profilaktycznie antybiotyki o szerokim spektrum działania.

Oprócz leczenia antybiotykiem, zalecana jest leczenie szpitalne biegunki u pacjenta w następujących przypadkach:

- biegunka z towarzyszącą gorączką,
- ciężka biegunka (wymagająca nawodnienia dożylnego),
- biegunka trwająca ponad 48 godzin po rozpoczęciu terapii dużymi dawkami loperamidu.

Nie należy podawać loperamidu profilaktycznie, nawet u pacjentów, u których opóźniona biegunka wystąpiła w poprzednich cyklach chemioterapii.

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

Hematologia

Podczas leczenia produktem leczniczym Irinocol zaleca się cotygodniowe badanie morfologii krwi. Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia neutropenii i o znaczeniu gorączki. W przypadku wystąpienia gorączki połączonej z neutropenią (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ i liczba granulocytów obojętnochłonnych $\leq 1000/\text{mm}^3$) należy natychmiast hospitalizować pacjenta i podjąć leczenie antybiotykami o szerokim spektrum działania stosowanymi dożylnie.

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

U pacjentów z ciężką biegunką występuje zwiększone ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej. U pacjentów z ciężką biegunką należy wykonać pełne badanie morfologii krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

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

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny 1,5-3 razy większym od wartości górnej granicy normy należy co tydzień wykonywać pełne badanie morfologii krwi, z powodu zmniejszonego klirensu irynotekanu (patrz punkt 5.2) oraz zwiększonego ryzyka toksyczności hematologicznej w tej grupie pacjentów. U pacjentów ze stężeniem bilirubiny >3 razy większym od wartości górnej granicy normy nie należy stosować irynotekanu (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem produktu leczniczego Irinocol zaleca się profilaktyczne zastosowanie leku przeciwwymiotnego. Nudności i wymioty były często zgłaszane przez pacjentów. Pacjenci, u których wystąpią wymioty w powiązaniu z opóźnioną biegunką powinni być natychmiast hospitalizowani celem przeprowadzenia leczenia.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (definiowanego jako wczesna biegunka oraz różne inne objawy, takie jak ból brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, rozszerzenie naczyń, nadmierne pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenicy, łzawienie i nadmierne wydzielanie śliny), jeśli nie ma przeciwwskazań, należy podać siarczan atropiny (w dawce 250 mikrogramów podskórnie – patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas leczenia chorych na astmę. U pacjentów, u których wystąpił ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zaleca się profilaktyczne podanie siarczanu atropiny wraz z następną dawką produktu leczniczego Irinocol.

Zaburzenia oddechowe

Śródmiąższowe choroby płuc pod postacią nacieków płuc występują niezbyt często w przebiegu terapii irynotekaniem. Śródmiąższowa choroba płuc może być śmiertelna. Do ewentualnych czynników ryzyka, które są związane z wystąpieniem choroby śródmiąższowej należą: stosowanie leków toksycznych dla płuc, radioterapia, stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii.

Pacjenci z czynnikami ryzyka wymagają ścisłego monitorowania w kierunku ewentualnych objawów ze strony układu oddechowego przed terapią irynotekaniem i w czasie jej trwania.

Pacjenci w podeszłym wieku

W związku z częstszym występowaniem zaburzeń czynności biologicznych, w szczególności czynności wątroby u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować szczególną ostrożność przy wyborze dawki produktu leczniczego Irinocol w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niedrożnością jelit

Przed ustąpieniem niedrożności jelit nie wolno rozpoczynać leczenia pacjentów produktem leczniczym Irinocol (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie prowadzono badań w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Inne

Irinocol zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką, wrodzoną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

W rzadkich przypadkach występowała niewydolność nerek, niedociśnienie lub zapaść krążeniowa u pacjentów z objawami odwodnienia związanego z biegunką i (lub) wymiotami, albo posocznicy.

W czasie terapii i co najmniej przez trzy miesiące po jej zaprzestaniu musi być stosowana skuteczna antykoncepcja (patrz punkt 4.6).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Irinocol z silnymi inhibitorami (np. ketokonazol) lub aktywatorami (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, dziurawiec zwyczajny) CYP3A4 może wpływać na zmianę metabolizmu irynotekanu i należy go unikać (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć występowania interakcji irynotekanu z lekami hamującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Irynotekan wykazuje działanie hamujące aktywność cholinesterazy, a produkty lecznicze hamujące aktywność cholinesterazy mogą wydłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametonium i usuwać blokadę nerwowo-mięśniową po niedepolaryzujących produktach leczniczych zwiotczających mięśnie.

Kilka badań pokazało, że skojarzone podawanie przeciwdrgawkowych leków indukujących CYP3A (takich jak karbamazepina, fenobarbital czy fenytoina) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronidu SN-38 oraz zmniejszenia efektów farmakodynamicznych.

Efekty stosowania takich leków przeciwdrgawkowych odzwierciedlało zmniejszenie AUC SN-38 i SN-38G o 50% lub powyżej. Dodatkowo oprócz indukcji enzymów cytochromu P450 3A, zwiększona glukuronidacja i zwiększone wydalanie z żółcią mogą odgrywać rolę w redukcji działania irynotekanu i jego metabolitów.

Badanie wykazało, że jednoczesne podawanie ketokonazolu skutkowało spadkiem AUC APC o 87% i wzrostem AUC SN-38 o 109% w porównaniu z podawaniem samego irynotekanu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów równocześnie przyjmujących leki, o których wiadomo, że hamują (np. ketokonazol) lub indukują (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital czy fenytoina) metabolizm leków przez cytochrom P450 3A4. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Irinocol

z inhibitorami/induktorami tego szlaku metabolicznego może zmienić metabolizm irynotekanu i należy go unikać (patrz punkt 4.4).

W małym badaniu właściwości farmakokinetycznych (n=5), w którym irynotekan w dawce 350 mg/m² był podawany razem z dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, zaobserwowano zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu, SN-38, w surowicy o 42%.

Dziurawiec zmniejsza stężenie SN-38 w surowicy. W związku z tym, dziurawiec nie powinien być podawany razem z produktem leczniczym Irinocol (patrz punkt 4.3).

Równoczesne podawanie 5-fluorouracylu/kwasu folinowego w terapii skojarzonej nie zmienia właściwości farmakokinetycznych irynotekanu.

Nie ma dowodu na wpływ cetuksymabu na bezpieczeństwo stosowania irynotekanu i odwrotnie.

W jednym badaniu stężenia irynotekanu były podobne u pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/kwas folinowy oraz te produkty lecznicze w skojarzeniu z bewacyzumabem. Stężenia SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu, zostały przeanalizowane w podgrupie pacjentów (około 30 na ramię terapii). Stężenia SN-38 były przeciętnie o 33% większe u pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/kwas folinowy w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi schemat irynotekan/5FU/kwas folinowy. W związku z dużym zróżnicowaniem pacjentów i ograniczoną liczebnością próby, pozostaje niepewne, czy obserwowany wzrost stężenia SN-38 był wywołany przez bewacyzumab. Istniał niewielki wzrost częstości występowania działań niepożądanych w postaci biegunki i leukopenii. Zgłoszono więcej przypadków zmniejszenia dawek irynotekanu u pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/kwas folinowy w skojarzeniu z bewacyzumabem.

U pacjentów stosujących połączenie irynotekanu których bewacyzumabem, u których pojawia się ciężka biegunka, leukopenia czy neutropenia, należy zmodyfikować dawkę irynotekanu zgodnie z opisem w punkcie 4.2.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak informacji o stosowaniu irynotekanu u kobiet ciężarnych.

W badaniach na królikach i szczurach wykazano, że irynotekan ma działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz że ma działanie toksyczne na płód. Dlatego nie wolno stosować produktu leczniczego Irinocol w czasie ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące produkt leczniczy Irinocol należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę oraz konieczności bezzwłocznego poinformowania lekarza prowadzącego o zajściu w ciążę (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

W mleku samic szczurów wykryto irynotekan znakowany ¹⁴C. Nie wiadomo, czy irynotekan przenika do mleka kobiecego. Należy przerwać karmienie piersią podczas terapii irynotekanem, w związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w ciągu 24 godzin po podaniu irynotekanu. Jeśli te objawy wystąpią, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie odnoszą się do irynotekanu. Nie ma dowodu na to, że cetuksymab wpływa na profil bezpieczeństwa irynotekanu i *vice versa*. Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po podaniu irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem, odpowiadały takim rodzajom, których można się było spodziewać po podaniu cetuksymabu (np. wysypka trądzikopodobna – 88%). Dlatego też należy zapoznać się z informacją na temat cetuksymabu.

Informacje o działaniach niepożądanych w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem można znaleźć w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego.

Działania niepożądane opisywane u pacjentów leczonych kapecytabiną w połączeniu z irynotekaniem dodatkowo do działań niepożądanych obserwowanych podczas monoterapii kapecytabiną oraz działania niepożądane występujące częściej w porównaniu z monoterapią kapecytabiną są to: bardzo częste działania niepożądane każdego stopnia: zakrzepica/zatorowość; częste działania niepożądane każdego stopnia: reakcje nadwrażliwości, niedokrwienie/ zawał mięśnia serca; częste działania niepożądane stopnia 3. i 4.: neutropenia z gorączką. Pełna informacja na temat działań niepożądanych kapecytabiny znajduje się w charakterystyce produktu leczniczego kapecytabiny.

Działania niepożądane 3. i 4. stopnia opisywane u pacjentów leczonych kapecytabiną w połączeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem dodatkowo do działań niepożądanych obserwowanych podczas monoterapii kapecytabiną oraz działania niepożądane występujące częściej w porównaniu z monoterapią kapecytabiną są to: częste działania niepożądane 3. i 4. stopnia: neutropenia, zakrzepica/zatorowość, nadciśnienie i niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego. Pełne informacje na temat działań niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu znajdują się odpowiednio w charakterystyce produktu leczniczego kapecytabiny i w charakterystyce produktu leczniczego bewacyzumabu.

U 765 pacjentów otrzymujących irynotekan w monoterapii, w zalecanej dawce 350 mg/m² i u 145 pacjentów otrzymujących irynotekan w terapii skojarzonej z 5FU/FA, w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m², odnotowano następujące działania niepożądane, dla których uznano możliwą lub prawdopodobną zależność z podawaniem irynotekanu.

Częstość występowania 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: w przypadku pacjentów z posocznicą, obserwowano niewydolność nerek, niedociśnienie i niewydolność układu krążenia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia jest działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę. Neutropenia była odwracalna i nie miała skłonności do kumulowania się; mediana czasu do największego jej nasilenia wynosiła 8 dni, niezależnie, czy stosowana była monoterapia, czy terapia skojarzona.

W monoterapii:

Bardzo często: neutropenia była obserwowana u 78,7% pacjentów, a u 22,6% pacjentów była ciężka (liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła $< 500/\text{mm}^3$). Spośród ocenianych cykli leczenia, w 18% cykli liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła mniej niż $1000/\text{mm}^3$, w tym w 7,6% cykli liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła mniej niż $500/\text{mm}^3$.

Całkowite ustąpienia osiągane było zazwyczaj po 22 dniach.

Niedokrwistość odnotowano u 58,7% pacjentów (8% ze stężeniem hemoglobiny <8 g/dl i 0,9% ze stężeniem hemoglobiny $<6,5$ g/dl).
Przypadki infekcji wystąpiły u około 10,3% pacjentów (2,5% cykli leczenia).
Często: gorączkę z ciężką neutropenią odnotowano u 6,2% pacjentów i w 1,7% cykli leczenia.
Przypadki infekcji z ciężką neutropenią wystąpiły u około 5,3% pacjentów (1,1% cykli leczenia); zgon wystąpił w 2 przypadkach.

Małopłytkowość ($<100\ 000/\text{mm}^3$) obserwowana była u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli leczenia, w tym liczbę płytek krwi $\leq 50.000/\text{mm}^3$ stwierdzono u 0,9% pacjentów, w 0,2% cykli leczenia.
W ciągu 22 dni wyzdrowienie nastąpiło u prawie wszystkich pacjentów.

W terapii skojarzonej:

Bardzo często: neutropenia była obserwowana u 82,5% pacjentów, a u 9,8% pacjentów była ciężka (liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła $<500/\text{mm}^3$).

Spośród ocenianych cykli leczenia, u 67,3% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła mniej niż $1000/\text{mm}^3$, w tym u 2,7% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła mniej niż $500/\text{mm}^3$.

Całkowite wyleczenie osiągane było zazwyczaj w ciągu 7-8 dni. Niedokrwistość odnotowano u około 97,2% pacjentów (2,1% ze stężeniem hemoglobiny <8 g/dl).

Małopłytkowość ($< 100.000/\text{mm}^3$) obserwowana była u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli leczenia.
Nie zaobserwowano ciężkiej małopłytkowości (liczba płytek krwi $< 50.000/\text{mm}^3$).

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

Przypadki infekcji wystąpiły u około 2% pacjentów (0,5% cykli leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli leczenia); zgon wystąpił w 1 przypadku.

Bardzo rzadko: odnotowano jeden przypadek obwodowej małopłytkowości z obecnością przeciwciał przeciw płytkowych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: łagodne reakcje alergiczne

Rzadko: reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: przemijające zaburzenia mowy, które były związane z wlewem irynotekanu.

Zaburzenia serca

Rzadko: nadciśnienie tętnicze w czasie podawania leku albo po jego podaniu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: śródmiąższowa choroba płuc w postaci nacieku płucnego. Odnotowano wczesne działania niepożądane leku, takie jak duszność (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Opóźniona biegunka

Biegunka (pojawiająca się ponad 24 godziny po podaniu) jest działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę irynotekanu.

W monoterapii:

Bardzo często: ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń postępowania w czasie biegunki. Spośród ocenianych cykli leczenia, ciężką biegunkę obserwowano w 14% cykli. Średni czas wystąpienia pierwszego luźnego stolca po wlewie irynotekanu wynosił 5 dni.

W terapii skojarzonej:

Bardzo często: ciężką biegunkę obserwowano u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń postępowania w czasie biegunki. Spośród ocenianych cykli leczenia, ciężką biegunkę obserwowano w 3,9% cykli.

Niezbyt często: odnotowano rzadkie przypadki rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, z których jeden został potwierdzony bakteriologicznie (*Clostridium difficile*).

Nudności i wymioty

W monoterapii:

Bardzo często: nudności i wymioty miały ciężki przebieg u około 10% pacjentów leczonych lekami przeciwwymiotnymi.

W terapii skojarzonej:

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

Odwodnienie

Często: odnotowano przypadki odwodnienia, zwykle związane z biegunką i (lub) wymiotami.

Niezbyt często: przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia i niewydolności sercowo-naczyniowej obserwowano u pacjentów odwodnionych w wyniku 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
- w terapii skojarzonej: u 3,4% pacjentów.

Niezbyt często: odnotowano przypadki niedrożności jelit oraz krwawień z żołądka i jelit.

Rzadko: przypadki zapalenia okrężnicy, obejmujące zapalenie wyrostka robaczkowego, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy.

Przypadki objawowego i bezobjawowego zapalenia trzustki związane były z terapią irynotekanem.

Inne łagodne działania niepożądane to brak łaknienia, ból brzucha, zapalenie śluzówki.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: odwracalne łysienie.

Niezbyt często: łagodne reakcje skórne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: odnotowano wczesne działania niepożądane leku, takie jak skurcze i kurcze mięśni oraz parestezje.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: gorączka bez infekcji i bez ciężkiej współistniejącej neutropenii wystąpiła u 12% pacjentów leczonych w monoterapii.

Często: ostry zespół cholinergiczny: ciężki, przejściowy ostry zespół cholinergiczny był obserwowany u 9% pacjentów, u których stosowano monoterapię i u 1,4% pacjentów w terapii skojarzonej. Główne objawy zespołu to: wczesna biegunka i różne inne objawy, takie jak ból brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, poty, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i zwiększone wydzielanie śliny, występujące w ciągu pierwszych 24 godzin po wlewie irynotekanu. Objawy te ustępują po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Ciężkie osłabienie występowało u mniej niż 10% pacjentów leczonych w monoterapii i u 6,2% pacjentów, u których stosowano terapię skojarzoną. Nie ustalono wyraźnego związku przyczynowo-skutkowego z podawaniem irynotekanu.

Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii obserwowana była u 12% pacjentów leczonych w monoterapii i 6,2% pacjentów, u których stosowano terapię skojarzoną.

Niezbyt często: łagodne reakcje skórne w miejscu podania.

Badania diagnostyczne

Bardzo często: podczas terapii skojarzonej przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu (1. i 2. stopnia), AlAT lub AspAT, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny obserwowane było u odpowiednio 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez postępujących przerzutów do wątroby.

Często: podczas monoterapii obserwowano przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny w osoczu, odpowiednio u 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów bez postępujących przerzutów do wątroby. Przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu krwi obserwowano u 7,3% pacjentów. U 1 % pacjentów obserwowano przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny 3. stopnia. Nie obserwowano zwiększenia 4 stopnia.

Rzadko: przypadki hipokaliemii i hiponatremii, najczęściej związane z wystąpieniem biegunki i wymiotów.

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

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu przy dawkach do około dwukrotnie większych od zalecanej dawki terapeutycznej, które może zakończyć się zgonem. Najbardziej znanymi działaniami niepożądanymi, jakie opisywano, były ciężka neutropenia oraz ciężka biegunka. Nie jest znane antidotum na irynotekan. Należy wprowadzić maksymalne leczenie podtrzymujące, aby zapobiegać odwodnieniu, wywołanemu przez biegunkę i leczyć wszystkie powikłania infekcyjne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, 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, związku, który jest bardziej aktywny niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I oraz wykazuje silniejsze działanie cytotoksyczne niż irynotekan wobec kilku linii komórek nowotworowych mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I DNA przez irynotekan albo SN-38 powoduje powstanie uszkodzeń w jednoniciowym DNA, co blokuje widełki replikacyjne DNA i jest odpowiedzialne za cytotoksyczne działanie leku. Działanie cytotoksyczne jest zależne od czasu i specyficzne dla fazy S replikacji.

In vitro irynotekan i SN-38 nie są znacząco rozpoznawane przez glikoproteinę P MDR oraz wykazuje działanie cytotoksyczne na linie komórkowe, które są odporne na doksorubicynę i winblastynę.

Ponadto, irynotekan wykazuje szeroką aktywność przeciwnowotworową *in vivo* przeciwko modelom mysich nowotworów (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki okrężnicy C38 i C51) i przeciwko nowotworom ludzkim przeszczepionym zwierzętom (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan jest również aktywny w przypadku nowotworów wykazujących ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczki P388 odporne na winkrystynę i doksorubicynę).

Oprócz działania przeciwnowotworowego, najbardziej istotnym efektem farmakologicznym irynotekanu jest jego działanie hamujące na acetylocholinesterazę.

Dane kliniczne

W terapii skojarzonej jako leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami.

W terapii skojarzonej z kwasem folinowym i 5-fluorouracyłem

Badanie III fazy przeprowadzono z udziałem 385 pacjentów z nie leczonym wcześniej rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy otrzymali irynotekan w schemacie dawkowania 2-tygodniowym (patrz punkt 4.2) lub w schemacie tygodniowym. W grupie leczonej według schematu co 2 tygodnie, w pierwszym dniu po podaniu irynotekanu w dawce 180 mg/m^2 raz na dwa tygodnie, pacjenci otrzymali kwas folinowy (200 mg/m^2 we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny) i 5-fluorouracyl (400 mg/m^2 w bolusie dożylnym, a następnie 600 mg/m^2 w 22-godzinny wlewie dożylnym). W drugim dniu kwas folinowy i 5-fluorouracyl podano w takich samych dawkach i według takiego samego schematu podawania. W schemacie podawania co tydzień, po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m^2 następuje wlew kwasu folinowego (500 mg/m^2 w 2-godzinny wlewie dożylnym) a następnie wlew 5-fluorouracylu (2300 mg/m^2 w 24-godzinny wlewie dożylnym) przez 6 tygodni.

Skuteczność irynotekanu w terapii skojarzonej według 2 opisanych powyżej schematów dawkowania oceniono u 198 pacjentów:

	Schemat leczenia skojarzonego (n = 198)		Schemat co tydzień (n = 50)		Schemat co dwa tygodnie (n = 148)	
	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA
Odsetek odpowiedzi (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
wartość p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediana czasu do wystąpienia objawów progresji choroby (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
wartość p	p < 0,001		NI		p = 0,001	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
wartość p	NI		p = 0,043		NS	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby (miesiące)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
wartość p	p < 0,001		NS		p = 0,003	

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
wartość p	p = 0,0014		NI		p < 0,001	
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
wartość p	p = 0,028		NI		p = 0,041	

5FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NI: Nieistotny

*: Według analizy populacji zgodnie z protokołem

W schemacie co tydzień częstość występowania ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 25,6% u pacjentów leczonych tylko 5FU/FA. Częstość występowania ciężkiej neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych $<500/\text{mm}^3$) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 2,4% u pacjentów leczonych tylko 5FU/FA.

Dodatkowo, mediana czasu do definitywnego pogorszenia stanu sprawności pacjenta była istotnie dłuższa w grupie leczonej irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5FU/FA niż w grupie leczonej 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 grupie pacjentów leczonych irynotekaniem. Ogólny stan zdrowia/jakość życia były nieznacznie lepsze w grupie leczonej irynotekaniem w terapii skojarzonej, ale różnica ta nie była znamienna. Wykazano tym samym, że skuteczność irynotekanu stosowanego w terapii skojarzonej pozostaje bez wpływu na jakość życia.

W skojarzeniu z bewacyzumabem:

W badaniu klinicznym II fazy z randomizacją, z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z podwójną ślepą próbą oceniano leczenie bewacyzumabem w terapii skojarzonej z irynotekaniem /5FU/FA, jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku raka jelita grubego z przerzutami (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do terapii skojarzonej irynotekan/5FU/FA prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia. Kliniczne korzyści mierzone jako całkowity czas przeżycia, obserwowane były we wszystkich wcześniej określonych podgrupach pacjentów, wliczając określone przez wiek, płeć, stan sprawności, lokalizację guza pierwotnego, liczbę zajętych narządów oraz czas trwania choroby w fazie przerzutów. Zobacz także charakterystykę produktu leczniczego bewacyzumabu. Wyniki badania AVF2107g dotyczące skuteczności leczenia streszczone są w poniższej tabeli.

	AVF2107g	
	Ramię 1 Irynotekan/5FU/FA Placebo	Ramię 2 Irynotekan/5FU/FA Avastin ^a
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana czasu (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności (CI)	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard względny ^b		0,660
wartość p		0,00004

Czas przeżycia bez progresji choroby		
Mediana czasu (miesiące)	6,2	10,6
Hazard względny		0,54
wartość p		0,0001
Wskaźnik całkowitej odpowiedzi		
wskaźnik (%)	34,8	44,8
95% przedział ufności (CI)	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
wartość p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi na leczenie		
Mediana czasu (miesiące)	7,1	10,4
25–75 percentyl (miesiące)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg co 2 tygodnie

^bwzględem grupy kontrolnej

W terapii skojarzonej z cetuksymabem:

EMR 62 202-013: W tym badaniu z randomizacją obejmującym chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy nie byli wcześniej leczeni z tego powodu, porównano schemat leczenia: cetuksymab plus irynotekan i 5-fluorouracyl/kwas folinowy (5-FU/FA) w infuzji (599 pacjentów) ze schematem: irynotekan i 5-fluorouracyl/kwas folinowy w infuzji (599 pacjentów). Odsetek pacjentów z guzami z genem *KRAS* typu dzikiego w populacji pacjentów, u których można było analizować status genu *KRAS*, wynosił 64%. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu zestawiono w poniższej tabeli:

	Populacja całkowita		Populacja z ekspresją genu <i>KRAS</i> bez mutacji (typu dzikiego)	
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	-	-	-	-
	-	-	-	-
Hazard względny (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Wartość p	0,0479		0,0167	

CI = przedział ufności (confidence interval), FOLFIRI = irynotekan plus 5-FU/FA w infuzji, ORR = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (objective response rate) (pacjenci wykazujący pełną lub częściową odpowiedź na leczenie), PFS = czas przeżycia bez progresji choroby (progression-free survival time)

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

Wyniki uzyskane w badaniu III fazy z randomizacją, z grupą kontrolną (CAIRO) przemawiają za stosowaniem kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m² przez 2 tygodnie, powtarzanej co 3 tygodnie, w połączeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu u chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami. Ośmiuset dwudziestu pacjentów rozdzielano losowo albo do grupy leczenia

sekwencyjnego (n = 410), albo do grupy leczenia skojarzonego (n=410). Leczenie sekwencyjne polegało na stosowaniu w pierwszym rzucie kapecytabiny (1250 mg/m² 2 razy na dobę, przez 14 dni), w drugim rzucie irynotekanu (350 mg/m² w dniu 1.) i w trzecim rzucie kapecytabiny (1000 mg/m² 2 razy na dobę, przez 14 dni) w połączeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² w dniu 1.). Leczenie skojarzone polegało na stosowaniu w pierwszym rzucie kapecytabiny (1000 mg/m² 2 razy na dobę, przez 14 dni) w połączeniu z irynotekanem (250 mg/m² w dniu 1.) (XELIRI) i w drugim rzucie kapecytabiny (1000 mg/m² 2 razy na dobę, przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² w dniu 1.). Wszystkie cykle leczenia podawano w odstępach czasu co 3 tygodnie. W leczeniu pierwszego rzutu mediana przeżycia bez postępu choroby w populacji wyodrębnionej zgodnie z zamiarem leczenia wyniosła 5,8 miesiąca (95% przedział ufności: 5,1–6,2 miesiąca) przy monoterapii kapecytabiną i 7,8 miesiące (95% przedział ufności: 7,0–8,3 miesiąca) przy schemacie XELIRI (p=0,0002).

Wyniki cząstkowej analizy wieloośrodkowego badania II fazy z randomizacją, z grupą kontrolną (AIO KRK 0604) przemawiają za stosowaniem kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² przez 2 tygodnie, powtarzanej co 3 tygodnie, w połączeniu z irynotekanem i bewacyzumabem jako terapii pierwszego rzutu u chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami. Stu piętnastu pacjentów randomizowano do leczenia kapecytabiną w połączeniu z irynotekanem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m² 2 razy na dobę, przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy), irynotekan (200 mg/m² w 30-minutowym wlewie w dniu 1., co 3 tygodnie) i bewacyzumab (7,5 mg/kg w trwającym 30 do 90 minut wlewie, w dniu 1., co 3 tygodnie); 118 pacjentów randomizowano do leczenia kapecytabiną w połączeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m² 2 razy na dobę, przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy), oksaliplatyna (130 mg/m² w 2-godzinny wlewie w dniu 1., co 3 tygodnie) i bewacyzumab (7,5 mg/kg w trwającym 30 do 90 minut wlewie w dniu 1., co 3 tygodnie). W 6. miesiącu przeżycie bez postępu choroby w populacji wyodrębnionej zgodnie z zamiarem leczenia wyniosło 80% (XELIRI plus bewacyzumab) w porównaniu z 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (pełna odpowiedź plus częściowa odpowiedź) osiągnął wartość 45% (XELOX plus bewacyzumab) w porównaniu z 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

W monoterapii raka jelita grubego z przerzutami jako leczenie drugiego rzutu:

Badania kliniczne fazy II/III ze schematem dawkowania co 3 tygodnie objęły ponad 980 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których wcześniejsze leczenie 5-FU było nieskuteczne. Skuteczność oceniano u 765 pacjentów z udokumentowaną progresją pomimo stosowania 5-FU w momencie włączenia do badania.

	Fazy III					
	Irynotekan w porównaniu z leczeniem wspomagającym			Irynotekan w porównaniu z 5FU		
	Irynotekan N=183	Leczenie wspomagające N=90	Wartości p	Irynotekan N=127	5FU N=129	Wartości P
Przeżycie bez progresji choroby w 6. miesiącu (%)	NA	NA		33,5 *	26,7	P=0,03
Przeżycie w 12. miesiącu (%)	36,2 *	13,8	P=0,0001	44,8 *	32,4	P=0,0351

Mediana przeżycia (miesiące)	9,2*	6,5	P=0,0001	10,8*	8,5	P=0,0351
------------------------------	------	-----	----------	-------	-----	----------

NA: nie dotyczy (not applicable)

*: różnica istotna statystycznie

W badaniach fazy II obejmujących 455 pacjentów, otrzymujących lek w schemacie co 3 tygodnie, przeżycie bez progresji choroby wyniosło w 6. miesiącu 30% a mediana przeżycia sięgała 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 tygodni.

Dodatkowo przeprowadzono nieporównawcze badania II fazy z udziałem 304 pacjentów leczonych w schemacie cotygodniowym dawką 125 mg/m² podawaną w postaci 90-minutowego wlewu dożylnego przez 4 kolejne tygodnie z następczą 2-tygodniową przerwą. W tych badaniach mediana czasu do progresji choroby wynosiła 17 tygodni a mediana czasu przeżycia wynosiła 10 miesięcy. Stwierdzono podobny profil bezpieczeństwa w przypadku schematu cotygodniowego podawania leku u 193 pacjentów otrzymujących dawkę początkową 125 mg/m² w porównaniu ze schematem podawania leku co 3 tygodnie. Mediana czasu do pierwszego luźnego stolca wynosiła 11 dni.

W połączeniu z cetuksymabem po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan

Skuteczność połączenia cetuksymabu i irynotekanu oceniano w 2 badaniach klinicznych. Leczenie skojarzone zastosowano w sumie u 356 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, z ekspresją EGFR, u których niedawno podawana terapia cytotoksyczna zawierająca irynotekan okazała się nieskuteczna i u których stan sprawności w skali Karnofsky'ego oceniano na co najmniej 60, choć większość chorych osiągała na skali sprawności Karnofsky'ego wynik ≥ 80 .

EMR 62 202-007: w tym badaniu z randomizacją porównywano terapię skojarzoną cetuksymabem i irynotekanem (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów).

IMCL CP02-9923: W tym otwartym badaniu z 1 ramieniem oceniano terapię skojarzoną u 138 pacjentów.

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w tych badaniach zestawiono 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	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 (confidence interval)

DCR = wskaźnik kontroli choroby (disease control rate) (pacjenci z pełną odpowiedzią na leczenie, z częściową odpowiedzią na leczenie lub z chorobą stabilną przez co najmniej 6 tygodni)

ORR = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (objective response rate) (pacjenci z pełną lub częściową odpowiedzią na leczenie)

OS = całkowity czas przeżycia (overall survival time)

PFS = czas przeżycia bez progresji choroby (progression-free survival)

Skuteczność skojarzonego leczenia cetuksymabem i irynotekanem była większa od skuteczności cetuksymabu w monoterapii pod względem wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), wskaźnika kontroli choroby (DCR) i czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS). W badaniu z randomizacją nie wykazano wpływu na całkowity czas przeżycia (hazard względny 0,91, $p = 0,48$).

Dane farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Nasilenie głównych działań toksycznych występujących podczas leczenia irynotekanem (np. leukopenia, neutropenia, biegunka) jest związane z ekspozycją (obszar pod krzywą [ang. area under the curve – AUC]) na irynotekan oraz jego metabolit, SN-38. W monoterapii zauważono znaczące korelacje pomiędzy nasileniem toksyczności hematologicznej (zmniejszenie liczby białych krwinek i granulocytów obojętnochłonnych) lub nasileniem biegunki a wartościami AUC zarówno irynotekanu, jak i jego metabolitu, SN-38.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu I fazy, w grupie 60 pacjentów, u których zastosowano schemat dawkowania 100–750 mg/m² w trwającym 30 minut wlewie dożylnym co 3 tygodnie, irynotekan wykazywał dwu- lub trójfazowy profil eliminacji. Średni klirens irynotekanu wynosił 15 l/godz./m², a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) 157 l/m². Średni okres półtrwania w osoczu w fazie pierwszej modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w końcowej fazie eliminacji – 14,2 godziny. Profil eliminacji SN-38 w osoczu był dwufazowy, a średnia wartość okresu półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosiła 13,8 godzin. Średnie maksymalne stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu, osiągnięte pod koniec wlewu w zalecanej dawce 350 mg/m², wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, z odpowiadającymi wartościami obszaru pod krzywą (AUC) 34 µg x godz./ml i 451 ng x godz./ml. Dużą zmienność międzysobniczą parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę parametrów farmakokinetycznych populacji przeprowadzono w grupie 148 pacjentów z rakiem jelita grubego i z przerzutami, leczonych z zastosowaniem różnych schematów i różnych dawek w badaniach II fazy. Parametry farmakokinetyczne oceniane za pomocą 3-kompartimentowego modelu były podobne do obserwowanych w badaniach I fazy. Wszystkie badania wykazały, że ekspozycja na irynotekan (CPT-11) oraz na SN-38 wzrasta proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11, a ich parametry farmakokinetyczne są niezależne od liczby wcześniejszych cykli i od schematu podawania.

In vitro irynotekan i SN-38 wiążą się z białkami osocza odpowiednio w 65% i 95%.

Bilans masy i badania metabolizmu z użyciem leku znakowanego ¹⁴C wykazały, że ponad 50% dawki irynotekanu podanej dożylnie wydala się w postaci niezmienionej, 33% z kałem, głównie przez żółć i 22% z moczem.

Każdy z dwóch szlaków metabolicznych dotyczy przynajmniej 12% dawki:

- Hydroliza przy udziale karboksylesterazy do aktywnego metabolitu, SN-38. SN-38 jest eliminowany głównie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym i następnie wydalany z żółcią lub moczem (mniej niż 0,5% dawki irynotekanu). Jest prawdopodobne, że glukuronowa pochodna SN-38 jest następnie hydrolizowana w jelitach.
- Oksydacja z udziałem cytochromu P450 3A powodująca otwarcie zewnętrznego pierścienia piperidyny oraz powstanie pochodnej kwasu aminopentatonowego (APC) i pochodnej pierwszorzędowej aminy (NPC) (patrz punkt 4.5).

W osoczu irynotekan występuje w postaci niezmienionej, następnie w postaci pochodnej APC, pochodnej glukuronowej SN-38 i w postaci metabolitu SN-38. Tylko SN-38 wykazuje znaczącą aktywność cytotoksyczną.

Klirens irynotekanu jest obniżony o około 40% u pacjentów z bilirubinemią 1,5–3 razy większą niż wartość górnej granicy normy. U tych pacjentów podanie dawki 200 mg/m² irynotekanu prowadzi do ekspozycji na lek porównywalnej do ekspozycji obserwowanej po podaniu dawki 350 mg/m² pacjentom chorym na raka z prawidłowymi parametrami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wykazano mutagenne działanie irynotekanu i SN-38 *in vitro* w teście aberracji chromosomowych na komórkach jajnika chomika chińskiego (komórki CHO) oraz *in vivo* w teście mikrojądrowym na myszach.

Jednakże nie wykazano żadnego potencjału mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano raz w tygodniu przez 13 tygodni maksymalną dawkę 150 mg/m² (która jest mniejsza niż połowa dawki zalecanej u ludzi), nie odnotowano guzów będących następstwem leczenia w ciągu 91 tygodni po zakończeniu leczenia.

Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki i podaniu wielokrotnym prowadzono na myszach, szczurach oraz psach. Główne działania toksyczne obserwowano w układzie krwiotwórczym i limfatycznym. U psów odnotowano opóźnioną biegunkę z towarzyszącą atrofią i martwicą ogniskową błony śluzowej jelit. U psów obserwowano również wyłysienie.

Nasilenie tych działań niepożądanych było zależne od dawki i odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol E420

Kwas mlekowy

Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

Kwas solny, stężony (do regulacji pH)

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

Nieotwarte fiolki: 2 lata

Po otwarciu: należy natychmiast zastosować zawartość fiolki.

Roztwór irynotekanu należy wykorzystać natychmiast po rozcieńczeniu, gdyż nie zawiera on żadnych przeciwbakteryjnych środków konserwujących. Jeśli rozcieńczenie jest przeprowadzane w ściśle aseptycznych warunkach (np. w komorze z laminarnym nawiewem powietrza), roztwór irynotekanu należy wykorzystać (co oznacza zakończenie wlewu) w ciągu 12 godzin w razie przechowywania w temperaturze pokojowej lub w ciągu 24 godzin w razie przechowywania w temperaturze 2°–8°C od momentu pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

1 fiolka zawierająca 2 ml koncentratu w tekturowym pudełku

1 fiolka zawierająca 5 ml koncentratu w tekturowym pudełku

Fiolka z oranżowego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej teflonem i aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off z polipropylenową nakładką.

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

Przygotowanie i stosowanie produktu leczniczego Irinocol

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwnowotworowych, podczas przygotowywania i stosowania produktu leczniczego Irinocol należy zachować ostrożność. Rozcieńczanie powinno być przeprowadzane przez wykwalifikowany personel z zachowaniem zasad aseptyki, w specjalnie wyznaczonym miejscu. Należy podjąć właściwe środki ostrożności, aby uniknąć kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania

Irinocol jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożyłnej po uprzednim rozcieńczeniu w zalecanych rozpuszczalnikach: 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji lub 5% roztworze glukozy do infuzji. Z zachowaniem zasad aseptyki należy pobrać z fiolki wymaganą ilość koncentratu irynotekanu do sporządzania roztworu przy pomocy kalibrowanej strzykawki i wstrzyknąć ją do worka lub butelki z płynem infuzyjnym o pojemności 250 ml. Następnie roztwór do infuzji należy dokładnie wymieszać obracając go ręką.

W przypadku zauważenia jakiegokolwiek osadu w fiolkach lub po sporządzeniu roztworu, produkt leczniczy należy zutylizować zgodnie ze standardowymi procedurami obowiązującymi dla cytotoksycznych produktów leczniczych.

Instrukcje dotyczące zasad ochrony podczas przygotowywania roztworu Irinocol do infuzji.

1. Należy korzystać z komory ochronnej a także nałożyć rękawice ochronne i odzież ochronną. Jeśli nie ma możliwości skorzystania z komory ochronnej, należy nałożyć maskę na usta i okulary ochronne.
2. Otwarte pojemniki, podobnie jak fiolki po koncentracie do iniekcji i butelki po płynie infuzyjnym oraz wykorzystane kaniule, strzykawki, cewniki, rurki i pozostałości leków cytotoksycznych należy traktować jako odpady niebezpieczne i poddać utylizacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z ODPADAMI NIEBEZPIECZNYMI.
3. W razie rozlania należy przestrzegać poniższych instrukcji:
 - należy mieć na sobie ubranie ochronne
 - potłuczone szkło należy zebrać i umieścić w pojemniku na ODPADY NIEBEZPIECZNE
 - skażone powierzchnie należy odpowiednio spłukać dużą ilością zimnej wody
 - następnie spłukane powierzchnie należy dokładnie wytrzeć a materiały wykorzystywane do wycierania należy zutylizować jako ODPADY NIEBEZPIECZNE
4. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Irinocol ze skórą, miejsce to należy obficie spłukać pod bieżącą wodą a następnie umyć mydłem i wodą. W razie kontaktu z błonami śluzowymi, miejsce kontaktu należy dokładnie umyć wodą. Jeśli wystąpią jakieś dolegliwości, należy zwrócić się do lekarza.
5. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Irinocol z oczami, należy je dokładnie umyć dużą ilością wody. Natychmiast należy zgłosić się do okulisty.

Utylizacja

Wszystkie materiały używane do przygotowania i podawania produktu leczniczego Irinocol lub w inny sposób stykające się z produktem leczniczym Irinocol należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania ze związkami cytotoksycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38,
1106 Budapest
Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) 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