

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu zawiera 20 mg irynotekanu chlorowodoru trójwodnego (*Irinotecan hydrochloridum trihydricum*), co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

Każda fiolka o objętości 2 ml zawiera 40 mg irynotekanu chlorowodoru trójwodnego.

Każda fiolka o objętości 5 ml zawiera 100 mg irynotekanu chlorowodoru trójwodnego.

Substancje pomocnicze: sorbitol E420, sól

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Żółty, przezroczysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Irinoxin jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy):

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii zaawansowanej choroby nowotworowej,
- w monoterapii u pacjentów, których leczenie ustalonym schematem zawierającym 5-fluorouracyl nie powiodło się.

Produkt Irinoxin w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan.

Produkt Irinoxin w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutami raka okrężnicy lub odbytnicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie dla dorosłych. Produkt Irinoxin, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji należy rozcieńczyć i podawać w infuzji do żyły obwodowej lub głównej.

Sposób podawania

Produkt Irinoxin jest cytotoksyczny, informacje dotyczące rozcieńczania oraz przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości, patrz punkt 6.6.

Produktu leczniczego Irinoxin nie należy podawać dożylnie w bolusie lub w infuzji trwającej krócej niż 30 minut lub dłużej niż 90 minut.

Zalecane dawkowanie

Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych)

Zalecana dawka produktu leczniczego Irinoxin wynosi 350 mg/m² pc. Podawana jest w infuzji dożylnej trwającej przez okres 30 do 90 minut co trzy tygodnie (patrz punkt 4.4 oraz 6.6).

W leczeniu skojarzonym (u pacjentów wcześniej nieleczonych)

Bezpieczeństwo i skuteczność irynotekanu w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) zostały ocenione w następującym schemacie dawkowania (patrz punkt 5.1):

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

Zalecana dawka produktu leczniczego Irinoxin wynosi 180 mg/m² pc. podawane raz na dwa tygodnie w infuzji dożylnej trwającej od 30 do 90 minut, po czym podaje się w infuzji kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Danych dotyczących dawkowania i sposobu jednoczesnego podawania cetuksymabu należy szukać w informacji o produkcie dla cetuksymabu.

Zwykle stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnich cyklach poprzedniego schematu leczenia obejmującego irynotekan. Produktu Irinoxin nie wolno podawać wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu infuzji cetuksymabu.

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

Modyfikacje dawkowania

Produkt Irinoxin należy podawać po zmniejszeniu się nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 według skali NCI-CTC (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria) i całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z leczeniem.

Dawkę produktu leczniczego Irinoxin oraz 5-FU, gdy ma to zastosowanie, należy zmniejszyć w kolejnym cyklu chemioterapii, w zależności od największego stopnia nasilenia działań niepożądanych obserwowanego podczas poprzedniego cyklu leczenia. Leczenie można opóźnić o 1-2 tygodnie, aby mogły ustąpić działania niepożądane związane z terapią.

Dawkę produktu leczniczego Irinoxin i (lub) 5-FU, gdy ma to zastosowanie, należy zmniejszyć o 15-20 %, w razie wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- toksyczności hematologicznej (neutropenia stopnia 4), neutropenii z gorączką (neutropenia stopnia 3-4 i gorączka stopnia 2-4), małopłytkowości i leukopenii (stopnia 4),
- toksyczności niehematologicznej (stopień 3-4).

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki cetuksymabu, gdy podawany jest w skojarzeniu z irynotekaniem, muszą być przestrzegane zgodnie z informacją o produkcie dla cetuksymabu.

W celu uzyskania informacji na temat modyfikacji dawki bewacyzumabu, gdy podawany jest w skojarzeniu z irynotekaniem+5-FU+FA, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku.

Czas trwania leczenia

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

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: W monoterapii: U pacjentów ze stanem sprawności ≤ 2 według klasyfikacji WHO początkową dawkę produktu Irinoxin powinno warunkować stężenie bilirubiny we krwi (do trzykrotnej wartości górnej granicy normy - ang. ULN: the upper limit of the normal range). U tych pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50%, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), dlatego ryzyko uszkodzenia układu krwiotwórczego jest większe. A zatem, w tej grupie pacjentów należy wykonywać co tydzień pełne badanie morfologii krwi z rozmazem.

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 razy większe niż górna granica normy, zalecana dawka produktu leczniczego Irinoxin wynosi 350 mg/m² pc.,
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5-3 razy większe niż górna granica normy, zalecana dawka produktu leczniczego Irinoxin wynosi 200 mg/m² pc.,
- Pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, nie należy leczyć produktem leczniczym Irinoxin (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych produktem leczniczym Irinoxin w terapii skojarzonej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Irinoxin u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże dawkę w tej grupie pacjentów należy dobierać ostrożnie ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności biologicznych. Grupa ta wymaga intensywniejszego nadzoru (patrz punkt 4.4).

Dzieci: Produktu leczniczego Irinoxin nie należy stosować u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelita grubego (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na trójwodny chlorowodorek irynotekanu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Irinoxin w wywiadzie.
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6 i 4.4).
- Stężenie bilirubiny w surowicy ponad trzy razy większe niż górna granica normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego.
- Stan sprawności według klasyfikacji WHO > 2 .
- Jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca (patrz punkt 4.5)

Dodatkowe przeciwwskazania dotyczące cetuksymabu i bewacyzumabu zawarte są w informacji o produkcie dla leków zawierających te substancje czynne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Biorąc pod uwagę charakter i częstość zdarzeń niepożądanych, produkt Irinoxin należy przepisywać w niżej wymienionych przypadkach, jedynie po analizie spodziewanych korzyści i możliwego ryzyka terapeutycznego:

- u pacjentów z czynnikiem ryzyka, szczególnie tych ze stanem sprawności = 2 według klasyfikacji WHO.
- w nielicznych przypadkach, gdy istnieje podejrzenie, że pacjenci prawdopodobnie nie będą przestrzegać zaleceń dotyczących właściwego postępowania, gdy wystąpią działania niepożądane (konieczność natychmiastowego i przedłużonego leczenia przeciwbiegunkowego w połączeniu z przyjmowaniem dużej ilości płynów w napadzie opóźnionej biegunki). U tych pacjentów zaleca się ścisły nadzór szpitalny.

Gdy produkt leczniczy Irinoxin stosuje się w monoterapii, jest on zwykle przepisywany w schemacie leczenia co trzy tygodnie. Jednak u pacjentów wymagających ścisłej obserwacji lub u szczególnie narażonych na ryzyko ciężkiej neutropenii, można rozważyć podawanie leku w schemacie dawkowania co tydzień (patrz punkt 5).

Opóźniona biegunka

Należy poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia biegunki po ponad 24 godzinach od podania produktu leczniczego Irinoxin lub w dowolnym momencie przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii. W monoterapii, pierwszy płynny stolec występował przeciętnie (mediana) w 5. dniu po infuzji irynotekanu. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem biegunki należą osoby po uprzedniej radioterapii okolic brzucha/miednicy, osoby z wyjściową hiperleukocytozą, ze stanem sprawności ≥ 2 według klasyfikacji WHO oraz kobiety. Niewłaściwie leczona biegunka może stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza, jeśli u pacjenta jednocześnie występuje neutropenia.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien zacząć pić duże ilości napojów zawierających elektrolity i natychmiast zastosować odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. Wskazania dotyczące leczenia przeciwbiegunkowego powinny zostać przekazane pacjentowi w oddziale, gdzie podawano produkt Irinoxin. Po wypisaniu ze szpitala pacjenci powinni zaopatrzyć się w przepisane w oddziale leki, aby móc rozpocząć leczenie biegunki zaraz po jej wystąpieniu. Ponadto pacjenci powinni poinformować swojego lekarza lub oddział szpitalny podający irynotekan o wystąpieniu biegunki.

Zalecane obecnie leczenie przeciwbiegunkowe polega na podawaniu dużych dawek loperamidu (pierwsza dawka 4 mg, a następnie 2 mg co 2 godziny). Leczenie takie należy kontynuować przez 12 godzin po ostatnim wystąpieniu płynnego stolca i nie należy go modyfikować. W żadnym przypadku nie można jednak stosować loperamidu w tych dawkach dłużej niż przez 48 kolejnych godzin, z powodu ryzyka niedrożności porażennej jelit, ani krócej niż przez 12 godzin.

Gdy biegunka związana jest z ciężką neutropenią (liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$), oprócz leczenia przeciwbiegunkowego należy zastosować profilaktycznie antybiotyki o szerokim zakresie działania.

W uzupełnieniu do antybiotykoterapii, zaleca się leczenie szpitalne w następujących przypadkach:

- Biegunka z jednocześnie występującą gorączką.
- Ciężka biegunka (wymagająca nawadniania dożylnego).
- Biegunka utrzymująca się po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia dużymi dawkami loperamidu.

Nie należy podawać loperamidu profilaktycznie, nawet pacjentom, u których opóźnione biegunki występowały w czasie poprzednich cykli leczenia.

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

Hematologia

Podczas leczenia produktem Irinoxin zaleca się wykonywanie co tydzień kontrolnych badań morfologii krwi z rozmazem. Pacjenci powinni zdawać sobie sprawę z ryzyka neutropenii i znaczenia gorączki. Neutropenię z gorączką (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ i liczba neutrofilów ≤ 1000 komórek/ mm^3) należy natychmiast leczyć w warunkach szpitalnych stosując dożylnie antybiotyki o szerokim zakresie działania.

Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, zaleca się zmniejszenie dawki leku podczas kolejnego cyklu leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką biegunką ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej jest zwiększone. U tych pacjentów należy wykonać badanie morfologii krwi z rozmazem.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania parametrów czynności wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia irynotekaniem i przed każdym kolejnym cyklem leczenia.

Należy przeprowadzać cotygodniowe badanie morfologii krwi z rozmazem u pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy większym niż górna granica normy, ze względu na zmniejszenie klirensu irynotekanu (patrz punkt 5.2) i zwiększeniem ryzyka uszkodzenia układu krwiotwórczego w tej grupie. Nie należy podawać irynotekanu pacjentom, u których stężenie bilirubiny jest ponad 3 razy większe od górnej granicy normy (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty

Zaleca się profilaktyczne stosowanie środków przeciwwymiotnych przed każdym podaniem produktu leczniczego Irinoxin. Często obserwowano nudności i wymioty. Pacjentów, u których występują wymioty powiązane z opóźnioną biegunką, należy jak najszybciej hospitalizować.

Ostry zespół cholinergiczny

W razie ostrego zespołu cholinergicznego (określanego jako wczesna biegunka oraz różne inne objawy takie, jak: ból brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i ślinotok) należy, jeśli nie ma klinicznych przeciwwskazań (patrz punkt 4.8), podać podskórnie siarczan atropiny w dawce 0,25 mg. Należy zachować ostrożność podczas podawania siarczanu atropiny pacjentom chorym na astmę. U pacjentów, u których występował wcześniej ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zalecane jest profilaktyczne stosowanie siarczanu atropiny podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego Irinoxin.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas leczenia irynotekanem niezbyt często może wystąpić śródmiąższowa choroba płuc manifestująca się jako nacieki w płucach. Śródmiąższowa choroba płuc może prowadzić do śmierci. Prawdopodobne czynniki ryzyka rozwoju śródmiąższowej choroby płuc obejmują: stosowanie leków pneumotoksycznych, radioterapii oraz czynników stymulujących rozwój kolonii (CSF). Pacjentów z czynnikami ryzyka należy przed leczeniem oraz podczas leczenia irynotekanem uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy ze strony układu oddechowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na częstsze występowanie zaburzeń czynności biologicznych, szczególnie czynności wątroby, u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność przy doborze wielkości dawki produktu leczniczego Irinoxin (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niedrożnością jelita

Dopóki nie ustąpi niedrożność jelita, nie wolno podawać pacjentom produktu leczniczego Irinoxin (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Inne

Ze względu na zawartość sorbitolu, leku nie należy stosować w przypadku wrodzonej nietolerancji fruktozy.

Niezbyt często występowały: niewydolność nerek, niedociśnienie lub niewydolność krążenia u pacjentów odwodnionych na skutek biegunki i (lub) wymiotów albo posocznicy.

Pacjenci muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia irynotekanem (patrz także punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Irinoxin z lekami będącymi silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazol) lub z lekami indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, dziurawiec), gdyż może to zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć interakcji irynotekanu z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Irinotekan wykazuje działanie hamujące aktywność cholinesterazy. Leki z aktywnością antycholinestrazy mogą wydłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametonium i przeciwdziałać blokadzie nerwowo-mięśniowej po niedepolaryzujących lekach zwiotczających mięśnie.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, SN-38 (metabolit irynotekanu) i glukuronid SN-38 oraz do zmniejszenia efektu farmakodynamicznego.

Wymienione wyżej leki przeciwdrgawkowe powodowały zmniejszenie AUC dla SN-38 i glukuronidu SN-38 o 50% lub więcej. Poza indukcją enzymów cytochromu P-450 3A, nasilenie procesu glukuronidacji oraz wydzielania z żółcią, może odgrywać rolę w osłabieniu działania irynotekanu oraz jego metabolitów.

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie leki należące do inhibitorów cytochromu P-450 3A4 (np. ketokonazol) lub indukujące cytochrom P-450 3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina). Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Irinixin z lekami hamującymi lub indukującymi ten szlak metaboliczny, ze względu na możliwość zmiany metabolizmu irynotekanu (patrz punkt 4.4).

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

Preparaty dziurawca zmniejszają stężenia SN-38 w osoczu. Dlatego nie należy stosować jednocześnie produktu leczniczego Irinixin z preparatami dziurawca (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego (5-FU/FA) w schemacie terapii skojarzonej nie wpływa na farmakokinetykę irynotekanu.

Brak dowodów wskazujących, że cetuksymab wpływa na profil bezpieczeństwa irynotekanu i *vice versa*.

W jednym z badań, stężenia irynotekanu były podobne u pacjentów otrzymujących irynotekan/5 FU/FA oraz irynotekan/5 FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem. Stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu, SN-38, analizowano w podgrupach pacjentów (około 30 osób w badanym ramieniu). Stężenia SN-38 były większe średnio o 33% u pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/FA z bewacyzumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi samo połączenie irynotekan/5FU/FA. Z powodu wysokiej zmienności międzysobniczej oraz ograniczonej próby, nie jest pewne, czy zaobserwowane zwiększenie stężenia SN-38 było spowodowane bewacyzumabem. Wystąpił mały wzrost działań niepożądanych w postaci biegunki i leukopenii. Informowano o częstszym zmniejszaniu dawki irynotekanu u pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem.

U pacjentów, u których podczas równoczesnego stosowania irynotekanu i bewacyzumabu wystąpi ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia, należy zmodyfikować dawkę irynotekanu tak, jak to wyszczególniono w punkcie 4.2.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak informacji o stosowaniu irynotekanu u kobiet ciężarnych.

Irynotekan wykazał działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne u królików i szczurów. Irinixin jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Kobiety mogące zajść w ciążę. Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące produkt Irinixin powinny być poinformowane o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji, a w przypadku zajścia w ciążę powinny niezwłocznie zawiadomić o tym lekarza prowadzącego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Kobiety w wieku rozrodczym, a także mężczyźni powinni stosować antykoncepcję podczas leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

U karmiących samic szczurów wykryto w mleku irynotekan znakowany ^{14}C . Nie wiadomo, czy irynotekan jest wydzielany do mleka ludzkiego. Dlatego, z uwagi na potencjalne niebezpieczeństwo działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, należy przerwać karmienie piersią na okres leczenia (patrz punkt 4.3).

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

Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i zaburzeń widzenia w ciągu 24 godzin od podania leku oraz doradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w razie wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Przedstawione poniżej działania niepożądane dotyczą irynotekanu. Brak dowodów, że cetuksymab wpływa na profil bezpieczeństwa irynotekanu i *vice versa*. Pojawiające się podczas leczenia skojarzonego z cetuksymabem, dodatkowe działania niepożądane były spodziewanymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu (np. wysypka trądzikopodobna u 88 % pacjentów). W celu uzyskania informacji o działaniach niepożądanych cetuksymabu należy zapoznać się z informacją o produkcie dla cetuksymabu.

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z leczeniem skojarzonym z bewacyzumabem, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu.

Zgłoszenia poniższych działań niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z podawaniem irynotekanu pochodzą od 765 pacjentów leczonych zalecaną dawką 350 mg/m² pc. w monoterapii, oraz od 145 pacjentów leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5-FU/FA w schemacie co dwa tygodnie, zalecaną dawką 180 mg/m² pc.

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 ($< 1/10\,000$)

Zaburzenia żołądka i jelit

Opóźniona biegunka

Biegunka (występująca po ponad 24 godzinach od podania leku) jest działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość podawanej dawki irynotekanu.

W monoterapii

Bardzo często: Ciężka biegunka występowała u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących leczenia biegunki. W ocenianych cyklach, u 14% pacjentów wystąpiła ciężka biegunka. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 5 dni po infuzji irynotekanu.

W leczeniu skojarzonym:

Bardzo często: Ciężka biegunka występowała u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących leczenia biegunki. W ocenianych cyklach, u 3,9% pacjentów wystąpiła ciężka biegunka.

Niezbyt często: Zgłaszano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelit, z których jeden potwierdzono badaniem bakteriologicznym (*Clostridium difficile*).

Nudności i wymioty

W monoterapii

Bardzo często: Ciężkie nudności i wymioty obserwowano u około 10% pacjentów leczonych środkami przeciwwymiotnymi.

W leczeniu skojarzonym:

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

Odwodnienie

Często: Epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami.

Niezbyt często: U pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami obserwowano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności sercowo-krążeniowej.

Inne zaburzenia układu pokarmowego

Często: Zaparcia związane z przyjmowaniem irynotekanu i (lub) loperamidu obserwowano u następującego odsetka pacjentów:

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

Niezbyt często: niedrożność jelit, niedrożność porażenna jelit lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Rzadko: zapalenie jelita grubego, w tym zapalenie kątnicy, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz perforacja jelita. Z leczeniem irynotekanem związane były przypadki objawowego i bezobjawowego zapalenia trzustki.

Inne łagodne działania to: brak łaknienia, ból brzucha i zapalenie błony śluzowej.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia jest działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki. Neutropenia była przemijająca i nie kumulowała się; mediana czasu do wystąpienia nadiru wynosiła 8 dni, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

W monoterapii:

Bardzo często: Neutropenia występowała u 78,7% pacjentów, z czego neutropenia ciężka (liczba neutrofilów <500 komórek/mm³) u 22,6% pacjentów. W ocenianych cyklach leczenia u 18% pacjentów liczba neutrofilów wynosiła poniżej 1000 komórek/mm³, z czego u 7,6% była mniejsza niż 500 komórek/mm³.

Zazwyczaj całkowity powrót do normy następował do 22 dnia.

Niedokrwistość obserwowano u około 58,7% pacjentów (8% ze stężeniem hemoglobiny <8 g/dl i 0,9% poniżej 6,5 g/dl).

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

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

Zakażenia były związane z ciężką neutropenią u około 5,3% pacjentów (1,1% cykli chemioterapii) i w dwóch przypadkach spowodowały zgon.

Małopłytkowość ($<100\ 000$ komórek/ mm^3) odnotowano u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli, z czego u 0,9% liczba płytek krwi wynosiła $50\ 000$ komórek/ mm^3 w 0,2% cykli.

U prawie wszystkich pacjentów stwierdzano normalizację liczby płytek do 22 dnia.

W leczeniu skojarzonym:

Bardzo często: Neutropenię obserwowano u 82,5% pacjentów i była ona ciężka (liczba neutrofilów <500 komórek/ mm^3) u 9,8% pacjentów.

W ocenianych cyklach, 67,3% pacjentów miało liczbę neutrofilów niższą niż 1000 komórek/ mm^3 , w tym u 2,7% wynosiła ona poniżej 500 komórek/ mm^3 .

Całkowite ustąpienie neutropenii następowało zwykle w ciągu 7-8 dni. Niedokrwistość stwierdzono u 97,2% pacjentów (w tym u 2,1% stężenie hemoglobiny wynosiło <8 g/dl).

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

Często: Gorączka z ciężką neutropenią występowała u 3,4% pacjentów i w 0,9% cykli.

Zakażenia wystąpiły u około 2% pacjentów (0,5% cykli) i związane były z ciężką neutropenią u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli), a w jednym przypadku zakończyły się zgonem.

Bardzo rzadko: Odnotowano jeden przypadek małopłytkowości obwodowej z przeciwciałami przeciwpłytkowymi.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Obserwowano niewydolność nerek, niedociśnienie i niewydolność sercowo-krążeniową u pacjentów z posocznicą.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Gorączka bez zakażenia oraz bez towarzyszącej jej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów leczonych w monoterapii.

Często: Ostry zespół cholinergiczny: ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny wystąpił u 9% pacjentów leczonych w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów, u których stosowano leczenie skojarzone. Główne objawy opisano jako wczesną biegunkę oraz wiele innych objawów takich, jak ból brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i zwiększone ślinienie się występujące w czasie podawania lub w ciągu pierwszych 24 godzin po infuzji irynotekanu. Objawy te ustępowały po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Astenia o ciężkim przebiegu występowała u $<10\%$ pacjentów leczonych w monoterapii oraz u 6,2% poddanych leczeniu skojarzonemu. Związek przyczynowy z podawaniem irynotekanu nie został jednoznacznie ustalony.

Gorączka bez zakażenia oraz bez towarzyszącej jej ciężkiej neutropenii występowała u 6,2% chorych poddanych leczeniu skojarzonemu.

Niezbyt często: Opisywano łagodne odczyny w miejscu infuzji.

Zaburzenia serca

Rzadko: Zgłaszano przypadki nadciśnienia podczas infuzji lub po infuzji.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Śródmiąższowa choroba płuc objawiająca się jako nacieki w płucach. Opisywano wczesne objawy takie jak duszność (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Przemijające łysienie.

Niezbyt często: Łagodne odczyny skórne.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Łagodne odczyny alergiczne.

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Badania diagnostyczne

Bardzo często: W leczeniu skojarzonym, przemijające zwiększenie (stopnia 1 i 2) aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT), fosfatazy zasadowej i bilirubiny w surowicy obserwowano odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez przerzutów do wątroby.

Często: W monoterapii, przejściowe, łagodne i umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej i bilirubiny obserwowano odpowiednio u 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów bez przerzutów do wątroby. U 7,3% pacjentów obserwowano przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W leczeniu skojarzonym, przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny (stopień 3) w surowicy obserwowano u 1% pacjentów. Nie obserwowano zwiększenia 4 stopnia.

Rzadko: Hipokaliemia i hiponatremia najczęściej związane z biegunką i wymiotami.

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

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: Przejściowe zaburzenia mowy związane z infuzją irynotekanu.

4.9 Przedawkowanie

Opisano przypadki przedawkowania po podaniu dawek do około 2 razy większych od zalecanej dawki leczniczej, które mogą być śmiertelne. Najistotniejszymi opisywanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znane swoiste antidotum dla irynotekanu. Należy zastosować maksymalnie intensywne leczenie wspomagające, aby zapobiec odwodnieniu wskutek biegunki oraz wyleczyć wszelkie powikłania zakaźne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące

Lek cytostatyczny, inhibitor topoizomerazy I. Kod ATC: L01XX19

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksylesterazę do SN-38, związku o znacznie większej aktywności niż irynotekan wobec oczyszczonej topoizomerazy I i wykazującego silniejsze działanie cytotoksyczne wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN-38 indukuje uszkodzenia jednoniciowych odcinków DNA, blokujące widelki replikacyjne DNA i odpowiedzialne za cytotoksyczność. Działanie cytotoksyczne było zależne od czasu i specyficzne dla fazy S.

In vitro, irynotekan i SN-38 nie są w znaczący sposób rozpoznawane przez glikoproteinę P MDR (ang. P-glycoprotein mediated Multidrug Resistance - odpowiedzialną za oporność wielolekową komórek nowotworowych) i wykazują działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych odpornych na doksorubicynę i winblastynę.

Dodatkowo, irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* przeciwko modelowym guzom mysim (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki jelita grubego C38 i C51) i przeciwko nowotworom ludzkim przeszczepianym zwierzętom (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan jest również aktywny przeciwko nowotworom wykazującym ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczki P388 odporne na winkrystynę i doksorubicynę).

Poza działaniem przeciwnowotworowym, najbardziej istotnym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie acetylocholinoesterazy.

Dane kliniczne

W monoterapii:

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

	Badania fazy III					
	Irynotekan vs leczenie podtrzymujące			Irynotekan vs 5-FU		
	Irynotekan	leczenie podtrzymujące	wartości p	Irynotekan	5-FU	wartości p
	N=183	N=90		N=127	N=129	
Przeżycie bez progresji choroby (%) po 6 miesiącach	nie dotyczy	nie dotyczy		33,5*	26,7	p=0,03

Przeżycie po 12 miesiącach (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4*	p=0,0351
Mediana przeżycia (w miesiącach)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

* różnica istotna statystycznie

W badaniach II fazy, przeprowadzonych w grupie 455 pacjentów w schemacie dawkowania co trzy tygodnie, przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach leczenia wynosiło 30%, a mediana czasu przeżycia - 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 tygodni.

Dodatkowo, przeprowadzono nieporównawcze badanie II fazy w grupie 304 pacjentów z zastosowaniem tygodniowego schematu leczenia (125 mg/m² pc. w infuzji dożylniej trwającej 90 minut przez 4 kolejne tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy w podawaniu). W badaniach tych mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wynosiła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia - 10 miesięcy. Obserwowano podobny profil bezpieczeństwa podczas zastosowania cotygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową 125 mg/m² pc., w porównaniu z 3 tygodniowym schematem leczenia. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 11 dni.

W leczeniu skojarzonym:

Badania kliniczne III fazy przeprowadzono w grupie wcześniej nieleczonych 385 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, leczonych w schemacie dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub tygodniowym. W schemacie dwutygodniowym podawano w 1. dniu irynotekan w dawce 180 mg/m² pc. raz na dwa tygodnie, a następnie kwas folinowy (200 mg/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej) i 5-fluorouracyl (400 mg/m² pc. jako bolus dożylny, a następnie w dawce 600 mg/m² pc. w 22-godzinnej infuzji dożylniej). W 2. dniu podawano kwas folinowy i 5-fluorouracyl w tych samych dawkach oraz według tego samego schematu dawkowania. W schemacie tygodniowym, przez 6 tygodni podawano irynotekan w dawce 80 mg/m² pc., a następnie kwas folinowy w dawce 500 mg/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej oraz później 5-fluorouracyl w dawce 2300 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej.

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

	Połączone schematy leczenia skojarzonego (n = 198)		Schemat co tydzień (n = 50)		Schemat co dwa tygodnie (n = 148)	
	Irynotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irynotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irynotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA
Odsetek odpowiedzi (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Wartość p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana czasu do progresji (w miesiącach)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Wartość p	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediana czasu odpowiedzi na leczenie (w miesiącach)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Wartość p	NS		p=0,043		NS	
Mediana czasu na	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6

leczenie i stabilizacji choroby (w miesiącach)						
Wartość p	p< 0,001		NS		p=0,001	
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (w miesiącach)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Wartość p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana przeżycia (w miesiącach)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Wartość p	p=0,028		NS		p=0,041	

5-FU = 5-fluorouracyl

FA = kwas folinowy

NS = nieistotne statystycznie

* dla populacji analizowanej w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem leczenia;
W tygodniowym schemacie dawkowania, częstość ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekanem w połączeniu z 5-FU/FA oraz 25,6% u pacjentów leczonych 5-FU/FA w monoterapii. Częstość występowania ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów <500 komórek/mm³) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekanem w połączeniu z 5-FU/FA i 2,4% u pacjentów leczonych 5-FU/FA w monoterapii.

Poza tym, mediana czasu do pogorszenia się ogólnego stanu pacjenta była statystycznie istotnie dłuższa w przypadku podawania irynotekanu w leczeniu skojarzonym, w porównaniu z leczeniem tylko 5-FU/FA (p=0,046).

Jakość życia pacjentów w powyższym badaniu III fazy oceniano stosując kwestionariusz EORTC QLQ-C30. W grupach chorych leczonych irynotekanem ostateczne pogorszenie stanu występowało zwykle później. Ewolucja ogólnego stanu zdrowia w stosunku do jakości życia (ang. Global Health Status/Quality of Life) była nieznacznie lepsza w grupie leczonej irynotekanem w leczeniu skojarzonym, chociaż w stopniu nieistotnym statystycznie, co wskazuje, że skuteczność leczenia skojarzonego irynotekanem można osiągnąć bez wpływu na jakość życia.

W skojarzeniu z cetuksymabem:

Skuteczność skojarzenia cetuksymabu z irynotekanem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Łącznie terapię skojarzoną otrzymało 356 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), u których wcześniejsze leczenie cytotoksyczne zawierające irynotekan zakończyło się niepowodzeniem i których ocena w skali sprawności Karnofsky'ego nie była niższa niż 60 (u większości wynosiła 80).

Badanie EMR 62 202-007: Badanie randomizowane, które porównało leczenie skojarzone cetuksymabem i irynotekanem (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów).

Badanie IMCL CP02-9923: Otwarte badanie kliniczne z jednym ramieniem oceniało leczenie skojarzone w grupie 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności pochodzące z tych badań podsumowano 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, DCR = odsetek kontroli choroby (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź lub stabilizacja choroby przez co najmniej 6 tygodni), ORR = odsetek odpowiedzi obiektywnych (całkowita lub częściowa odpowiedź), OS = całkowity czas przeżycia, PFS = przeżycie bez progresji choroby

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

W połączeniu z bewacyzumabem:

W aktywnie kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, oceniano bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekanem/5-FU/FA, jako leczenie pierwszego rzutu w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do skojarzenia irynotekan/5-FU/FA spowodowało istotne statystycznie wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Korzyść kliniczna, mierzona jako czas całkowitego przeżycia, była widoczna we wszystkich zdefiniowanych przed rozpoczęciem badania podgrupach pacjentów, w tym wyodrębnionych w oparciu o wiek, płeć, stan sprawności, lokalizację guza pierwotnego, liczbę zajętych narządów i czas trwania choroby nowotworowej z przerzutami. Informacji należy szukać także w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu. Wyniki skuteczności leczenia uzyskane w badaniu AVF2107g podsumowano w poniższej tabeli.

	AVF2107g	
	Ramię 1 Irynotekan/5-FU/FA+placebo	Ramię 2 Irynotekan/5-FU/FA/+ Avastin ^a
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana czasu (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Ryzyko względne ^b		0,660
Wartość p		0,00004
Czas przeżycia bez progresji choroby		
Mediana czasu (miesiące)	6,2	10,6
Ryzyko względne		0,54
Wartość p		<0,0001
Całkowity odsetek odpowiedzi		
Odsetek (%)	34,8	44,8
95% przedział ufności	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Wartość p		0,0036
Czas utrzymywania się		

odpowiedzi		
Mediana czasu (miesiące)	7,1	10,4
25–75 percentyl (miesiące)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie

^b W stosunku do ramienia kontrolnego

Dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U 60 pacjentów, w badaniu I fazy z zastosowaniem schematu dawkowania od 100 do 750 mg/m² pc., irynotekan podawany w 30-minutowych infuzjach dożylnych co trzy tygodnie, wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji. Średnia wartość klirensu osocznego wynosiła 15 l/h/m², a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss) wynosiła 157 l/m². Średni okres półtrwania irynotekanu w osoczu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w fazie końcowej 14,2 godziny. Metabolit SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 13,8 godziny. Średnie stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu, osiągane pod koniec infuzji zalecanej dawki 350 mg/m² pc., wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie pola powierzchni pod krzywą (AUC) odpowiednio 34 µg.h/ml i 451 ng.h/ml. Dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono w badaniach klinicznych II fazy u 148 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, leczonych według różnych schematów dawkowania i różnymi dawkami leku. Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu trójkompartamentowego były zbliżone do parametrów stwierdzanych w badaniach klinicznych I fazy. We wszystkich badaniach wykazano, że ekspozycja na irynotekan (CPT-11) i jego metabolit SN-38 zwiększa się proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11 oraz, że ich farmakokinetyki są niezależne od liczby uprzednio podanych cykli oraz od schematu podawania.

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

Badania bilansu masy i metabolizmu, w których stosowano irynotekan znakowany ¹⁴C wykazały, że ponad 50% dawki irynotekanu podanego dożylnie wydalą się w postaci niezmienionej - 33% z kałem głównie w żółci, a 22% z moczem.

Dwa szlaki metaboliczne, z których każdy dotyczy co najmniej 12% podanej dawki leku, to:

- Hydroliza przy udziale karboksyloesterazy do aktywnego metabolitu SN-38; SN-38 jest eliminowany z organizmu głównie poprzez glukuronidację, a następnie z żółcią oraz w moczu (mniej niż 0,5% dawki irynotekanu). Glukuronid SN-38 prawdopodobnie jest następnie hydrolizowany w jelicie.
- Oksydacyjne przemiany z udziałem enzymów cytochromu P-450 3A skutkujące otwarciem zewnętrznego pierścienia piperydyny, w wyniku których, powstaje pochodna kwasu aminopentanowego (aminowalerianowego) (APC) i główna pochodna aminowa (NPC) (patrz punkt 4.5).

W osoczu irynotekan występuje głównie w postaci niezmienionej, następnie w postaci APC, glukuronidu SN-38 i SN-38. Tylko SN-38 wykazuje istotną aktywność cytotoksyczną.

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny przekracza 1,5 do 3 razy górną granicę normy, klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40%. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m² pc. prowadzi do uzyskania stężenia leku w osoczu porównywalnego ze stężeniem uzyskiwanym u pacjentów chorych na raka z prawidłowymi parametrami czynności wątroby, którym podawano irynotekan w dawce 350 mg/m²pc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

In vitro wykazano działanie mutagenne irynotekanu i SN-38 w teście aberracji chromosomalnych na komórkach jajnika chomika chińskiego, jak również *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Nie wykazano jednak działania mutagennego w teście Ames.

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

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym irynotekanu przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne obejmowały układ krwiotwórczy i chłonny. U psów obserwowano opóźnioną biegunkę połączoną z zanikiem i ogniskową martwicą błony śluzowej jelita. U psów obserwowano także łysienie.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)

Kwas mlekowy

Sodu wodorotlenek i kwas solny (do uzyskania odpowiedniego pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 30 miesięcy.

Po otwarciu: Zawartość fiolki należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu fiolki.

Po rozcieńczeniu: Roztwór należy zużyć natychmiast, ponieważ produkt nie zawiera przeciwbakteryjnego środka konserwującego. Jeśli procesu mieszania i rozcieńczania dokonuje się w całkowicie jałowych warunkach (np. w komorze laminarnej) roztwór należy zużyć (zakończyć

infuzję) natychmiast lub w ciągu 24 godzin od pierwszego otwarcia (jeśli roztwór przechowywany jest w temperaturze 2°-8°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Fiolki produktu leczniczego Irinoxin koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Irinoxin 40 mg: Jedna szklana fiolka z oranżowego szkła typu I, o pojemności 2 ml z korkiem z gumy chlorobutyłowej pokrytej warstwą fluoropolimeru i aluminiowym wieczkiem (typu flip-off) z dyskiem z polipropylenu.

Irinoxin 100 mg: Jedna szklana fiolka z oranżowego szkła typu I, o pojemności 5 ml z korkiem z gumy chlorobutyłowej pokrytej warstwą fluoropolimeru i aluminiowym wieczkiem (typu flip-off) z dyskiem z polipropylenu.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Sposób postępowania z produktem leczniczym Irinoxin

Tak, jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, przy stosowaniu produktu Irinoxin należy zachować ostrożność. Produkt powinien być rozcieńczany przez przeszkolony personel, w warunkach jałowych, w obrębie wyznaczonego obszaru. Należy przedsięwziąć środki ostrożności, aby uniknąć kontaktu roztworu ze skórą i błoną śluzową.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Produkt leczniczy Irinoxin stosuje się w infuzji dożylniej po rozcieńczeniu zalecanymi rozcieńczalnikami, tj. 0,9 % roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. W warunkach jałowych należy pobrać z fiolki wymaganą ilość produktu Irinoxin w postaci koncentratu, używając wyskalowanej strzykawki i wstrzyknąć ją do worka lub butli infuzyjnej o pojemności 250 ml zawierającej właściwy rozcieńczalnik. Znajdujący się w pojemniku płyn do infuzji należy dokładnie wymieszać ręcznie, ruchem kolistym.

W przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek osadu wewnątrz fiolek lub po rozcieńczeniu, produkt należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami dla leków cytotoksycznych.

Instrukcja dotycząca środków bezpieczeństwa podczas przygotowywania produktu leczniczego Irinoxin koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1. Należy zastosować komorę ochronną oraz nałożyć rękawice i fartuch ochronny. W przypadku braku dostępu do komory ochronnej, należy nałożyć okulary ochronne i osłonę na usta.

2. Otwarte opakowania, tj. fiolki i butle infuzyjne, a także zużyte kaniule, strzykawki, cewniki, rurki oraz pozostałości leków cytostatycznych należy traktować jako odpady niebezpieczne i usunąć zgodnie z miejscowymi przepisami dotyczącymi obchodzenia się z ODPADAMI NIEBEZPIECZNYMI.

3. W przypadku rozlania leku należy stosować się do poniższej instrukcji:

- należy założyć ubranie ochronne
- należy zebrać rozbite szkło i umieścić w pojemniku na ODPADY NIEBEZPIECZNE
- zanieczyszczone powierzchnie należy dokładnie spłukać dużą ilością zimnej wody
- spłukane powierzchnie należy następnie dokładnie wytrzeć, a materiały użyte do wytarcia usunąć jako ODPADY NIEBEZPIECZNE.

4. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Irinoxin ze skórą, miejsce kontaktu należy natychmiast spłukać dużą ilością bieżącej wody a następnie przemyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błoną śluzową, należy dokładnie przemyć miejsce kontaktu wodą. W razie jakichkolwiek dolegliwości należy skontaktować się z lekarzem.

5. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Irinoxin z oczami należy dokładnie przemyć oczy dużą ilością wody. Należy natychmiast skontaktować się z okulistą.

Usuwanie pozostałości leku i opakowań

Wszelkie przedmioty użyte do przygotowania, podania lub, które w inny sposób weszły w kontakt z produktem leczniczym Irinoxin należy usunąć stosując miejscowe przepisy dotyczące leków cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów, Polska

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO