

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irinotecan Mayne

20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

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

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

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irynotekan jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii w związku z zaawansowanym rakiem,
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek przeznaczony wyłącznie do leczenia dorosłych. Rozcieńczony roztwór irynotekanu do infuzji należy podawać do żyły obwodowej lub głównej.

Zalecane dawkowanie

Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych):

Zalecana dawka chlorowodorku irynotekanu wynosi 350 mg/m² pc. podawana raz na trzy tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut (patrz „Instrukcja dotycząca

przygotowania leku do stosowania" i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Terapia wielolekowa (u pacjentów wcześniej nie leczonych):

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność chlorowodoru irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) zostało ocenione w poniższych schematach dawkowania (patrz „Właściwości farmakodynamiczne”)

- Chlorowodorek irynotekanu z 5FU/FA co 2 tygodnie

Zalecana dawka chlorowodoru irynotekanu wynosi 180 mg/m² pc., podawana raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut, po zakończeniu którego podaje się we wlewie dożylnym kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Modyfikacje dawkowania

Chlorowodorek irynotekanu należy podawać po odpowiednim zmniejszeniu się nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 według skali toksyczności NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) i całkowitym ustąpieniu biegunki, związanej z podawaniem leku. U pacjentów z ciężką neutropenią lub poważnymi zdarzeniami niepożądanymi żołądkowo-jelitowymi, np. biegunką, nudnościami i wymiotami (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”) leczenie irynotekanem można opóźnić o 1-2 tygodnie do ustąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem, a szczególnie biegunki. Dawkę chlorowodoru irynotekanu i 5-FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć w kolejnym kursie chemioterapii, w zależności od najwyższego stopnia działań niepożądanych, które wystąpiły podczas poprzedniego cyklu leczenia.

Dawkę chlorowodoru irynotekanu i (lub) 5-FU należy zmniejszyć o 15-20% w przypadku wystąpienia:

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

Dawkę można zwiększyć, gdy nie występuje już toksyczność po podaniu mniejszej dawki.

Czas leczenia

Leczenie chlorowodorkiem irynotekanu należy kontynuować aż do wystąpienia obiektywnie stwierdzonej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

W monoterapii

W przypadku stężenia bilirubiny nie większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, u pacjentów w stanie ogólnym mniejszym lub równym 2 wg klasyfikacji WHO, należy określić początkową dawkę chlorowodorku irynotekanu. U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50%, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz „Właściwości farmakokinetyczne”). W związku z tym istnieje większe ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej. Co tydzień należy wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi u pacjentów:

- u pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 raza większe niż górna granica normy, zalecana dawka chlorowodorku irynotekanu wynosi 350 mg/m² pc.;
- u pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy, zalecana dawka chlorowodorku irynotekanu wynosi 200 mg/m² pc.;
- pacjenci, u których stężenie bilirubiny jest większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, nie powinni być leczeni chlorowodorkiem irynotekanu (patrz „Przeciwwskazania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

W leczeniu skojarzonym

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych chlorowodorkiem irynotekanu w leczeniu skojarzonym.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie zaleca się leczenia chlorowodorkiem irynotekanu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ produktu nie badano w tej grupie pacjentów (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” i „Właściwości farmakokinetyczne”).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie prowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak należy ostrożnie ustalać dawkę leku w tej grupie pacjentów w

związku z częstszym pogorszeniem czynności narządów, a szczególnie wątroby. Pacjenci z tej grupy wymagają bardziej intensywnego monitorowania (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Dzieci:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności irynotekanu u dzieci, dlatego też leku nie należy podawać pacjentom z tej grupy wiekowej dopóty, dopóki nie będą dostępne dalsze dane na ten temat.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i(lub) niedrożność jelit (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości na chlorowodorek irynotekanu lub na substancję pomocniczą w wywiadzie.
- Ciąża i laktacja (patrz „Ciąża i laktacja” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).
- Stężenie bilirubiny w surowicy ponad 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego.
- Stan ogólny wg klasyfikacji WHO > 2.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Irynotekan należy podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia chemioterapii przeciwnowotworowej, na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej.

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

- u pacjentów z dużym ryzykiem toksyczności, zwłaszcza znajdujących się w stanie ogólnym 2 wg klasyfikacji WHO,

- w nielicznych przypadkach, gdy pacjenci nie są w stanie stosować się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego i przedłużonego zastosowania terapii przeciwbiegunkowej i picie dużych ilości napojów po wystąpieniu opóźnionej biegunki). W takich przypadkach zaleca się umieszczenie pacjentów w szpitalu i objęcie ścisłą obserwacją.

Irynotekan w monoterapii jest zwykle stosowany w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie. Niemniej jednak, w przypadku pacjentów wymagających ściślejszej kontroli lub szczególnie zagrożonych wystąpieniem ciężkiej neutropenii można rozważać schemat podawania leku raz na tydzień (patrz „Właściwości farmakologiczne”).

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia opóźnionej biegunki, która może pojawić się po upływie ponad 24 godzin po podaniu chlorowodoru irynotekanu, w dowolnym momencie przed kolejnym podaniem leku. W monoterapii pierwszy płynny stolec występował średnio piątego dnia po wlewie chlorowodoru irynotekanu. Pacjenci powinni poinformować lekarza prowadzącego o wystąpieniu biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie. Do grupy pacjentów szczególnie podatnych na wystąpienie biegunki należą pacjenci po uprzedniej radioterapii okolic brzucha/miednicy, z hiperleukocytozą w badaniu wyjściowym, pacjenci w stanie ogólnym ≥ 2 i kobiety. Nieleczona biegunka może zagrażać życiu pacjenta, szczególnie w przypadku występującej jednocześnie neutropenii.

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

Aktualnie zalecana terapia przeciwbiegunkowa obejmuje duże dawki loperamidu (dawka początkowa 4 mg, następnie dawka 2 mg podawana co 2 godziny). Terapię należy kontynuować przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego płynnego stolca. Nie wolno modyfikować dawki. W żadnym przypadku nie powinno się podawać loperamidu dłużej niż

przez 48 godzin w takich dawkach, ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia niedrożności porażennej jelit, jak i przez okres krótszy niż 12 godzin.

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

Oprócz leczenia antybiotykami pacjent powinien być poddany leczeniu szpitalnemu biegunki w następujących przypadkach:

- wystąpienie biegunki z towarzyszącą gorączką,
- ciężka biegunka (wymagająca dożylnego nawodnienia),
- biegunka nie ustępująca w ciągu 48 godzin po rozpoczęciu terapii loperamidem w dużych dawkach.

Nie należy podawać loperamidu profilaktycznie, nawet u pacjentów, u których opóźnione biegunki występowały w czasie poprzednich kursów leczenia irynotekanem. U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka zaleca się zmniejszenie dawki (patrz „Dawkowanie i sposób podawania”).

Hematologia

Podczas leczenia chlorowodorkiem irynotekanu zaleca się cotygodniowe badanie krwi. Pacjenci powinni być poinformowani o zagrożeniu wystąpienia neutropenii i znaczeniu gorączki. W przypadku neutropenii z gorączką (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ i liczba granulocytów obojętnochłonnych $\leq 1000/\text{mm}^3$) należy natychmiast podjąć leczenie szpitalne, stosując dożylnie antybiotyki o szerokim zakresie działania.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie hematologiczne działania niepożądane zaleca się zmniejszenie dawki w kolejnych kursach leczenia (patrz „Dawkowanie i sposób podawania”).

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

U pacjentów z hiperbilirubinemią (stężenie bilirubiny od 1,5 do 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy) jest zmniejszony klirens irynotekanu (patrz „Właściwości farmakokinetyczne”) i zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej. Co tydzień należy wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi u pacjentów z tej grupy. Pacjenci, u których stężenie bilirubiny jest 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy (patrz „Przeciwwskazania”) nie powinni być leczeni chlorowodorkiem irynotekanu.

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem chlorowodorku irynotekanu zaleca się profilaktyczne podanie leku przeciwwymiotnego i zapobiegającego nudnościom. Nudności i wymioty występują często. Pacjenci, u których wystąpią wymioty i opóźniona biegunka powinni być natychmiast hospitalizowani.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (wczesna biegunka oraz inne objawy, takie jak pocenie, skurcze brzucha, łzawienie, zwężenie źrenic i zwiększone wydzielanie śliny), o ile nie ma ku temu przeciwwskazań, należy podać siarczan atropiny (podskórnie w dawce 0,25 mg - patrz „Działania niepożądane”).

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z astmą. W przypadku wystąpienia ostrego i ciężkiego zespołu cholinergicznego zaleca się profilaktyczne podanie siarczanu atropiny z podaniem chlorowodorku irynotekanu.

Zaburzenia oddechowe

Do ewentualnych czynników ryzyka, które są związane z wystąpieniem nacieków płucnych należy stosowanie innych leków toksycznych dla płuc, radioterapia i stosowanie czynników wzrostu.

Pacjenci w podeszłym wieku

W związku z częstszym występowaniem zaburzeń czynności biologicznych, np. czynności wątroby u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas leczenia

chlorowodorkiem irynotekanu tej populacji pacjentów (patrz „Dawkowanie i sposób podawania”).

Niedrożność jelit

Przed ustąpieniem niedrożności jelit (patrz „Przeciwwskazania”) nie wolno rozpoczynać leczenia pacjentów chlorowodorkiem irynotekanu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie prowadzono badań w tej grupie pacjentów (patrz „Dawkowanie i sposób podawania” i „Właściwości farmakokinetyczne”).

Inne

Ze względu na zawartość sorbitolu, nie należy stosować preparatu Irinotecan Mayne w przypadku wrodzonej nietolerancji fruktozy.

W rzadkich przypadkach występowała niewydolność nerek, niedociśnienie lub zapasć krążeniowa u pacjentów z objawami odwodnienia wskutek biegunki i(lub) wymiotów lub posocznicy. Musi być stosowana skuteczna antykoncepcja w trakcie i co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu terapii. U pacjentów przyjmujących jednocześnie irynotekan i inhibitory 3A (np. ketokonazol), lub leki indukujące układ enzymów mikrosomalnych (np. karbamazepina, fenobarbiton, fenytoina, ryfampicyna) lub stosujących leczenie dziurawcem stężenia irynotekanu lub SN-38 w osoczu są bardzo mocno zmniejszone, co może mieć istotny wpływ na wynik leczenia (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć możliwości występowania interakcji irynotekanu z lekami hamującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Chlorowodorek irynotekanu wykazuje działanie hamujące aktywność cholinoesterazy, a leki hamujące aktywność cholinoesterazy mogą wydłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametonium i usuwać blokadę nerwowo-mięśniową po niedepolaryzujących lekach zwiótczających mięśnie.

Równoczesne podawanie leków wykazujących działanie hamujące (np. ketokonazol) lub indukujące (np. karbamazepina, fenobarbiton, fenytoina, ryfampicyna) metabolizm leku przez cytochrom P450 3A może powodować zmianę metabolizmu irynotekanu.

Należy unikać równoczesnego podawania irynotekanu z inhibitorami/lekami indukującymi tę ścieżkę metaboliczną.

Dziurawiec zmniejsza stężenie SN-38 w osoczu. W związku z tym nie należy podawać preparatów dziurawca jednocześnie z irynotekaniem.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak informacji o stosowaniu chlorowodorku irynotekanu u kobiet w okresie ciąży. W badaniach na królikach i szczurach wykazano, że chlorowodorek irynotekanu ma działanie embriotoksyczne i teratogenne oraz działa toksycznie na płód. Dlatego nie wolno stosować irynotekanu w okresie ciąży (patrz „Przeciwwskazania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące irynotekan należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę oraz konieczności niezwłocznego poinformowania lekarza w przypadku zajścia w ciążę (patrz „Przeciwwskazania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Laktacja

W mleku samic szczurów wykryto irynotekan znakowany C¹⁴. Nie wiadomo, czy irynotekan przenika do mleka kobiecego. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia chlorowodorkiem irynotekanu w związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt (patrz "Przeciwwskazania").

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

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

4.8 Działania niepożądane

Poniżej podano reakcje niepożądane, których związek z podaniem chlorowodorku irynotekanu jest uważany za możliwy lub prawdopodobny, odnotowane u 765 pacjentów po podaniu zalecanej dawki 350 mg/m² pc. w monoterapii i u 145 pacjentów leczonych chlorowodorkiem irynotekanu w leczeniu skojarzonym z 5FU/FA co dwa tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m² pc.

Infekcje i zakażenia pasożytami

Rzadko, u pacjentów z posocznicą obserwowano przypadki zaburzenia czynności nerek, niedociśnienia lub niewydolności układu sercowo-naczyniowego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia jest ograniczającym wielkość dawki działaniem niepożądanym. Neutropenia była odwracalna i nasilała się wraz z dawką i średni czas do jej największego nasilenia wynosił 8 dni, zarówno w przypadku monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym.

W monoterapii neutropenię obserwowano u 78,7% pacjentów, a u 22,6% pacjentów była ciężka (liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła $< 500 /\text{mm}^3$). Spośród ocenionych cykli leczenia u 18% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$, w tym u 7,6% liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $500/\text{mm}^3$. Całkowite wyleczenie uzyskano po 22 dniach. Gorączkę z ciężką neutropenią odnotowano u 6,2% pacjentów i w 1,7% cykli leczenia. Przypadki infekcji wystąpiły u 10,3% pacjentów (2,5% cykli leczenia). Towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 5,3% pacjentów (1,1% cykli leczenia), która była przyczyną zgonu w dwóch przypadkach.

Niedokrwistość odnotowano u 58,7% pacjentów (8% ze stężeniem hemoglobiny $< 80 \text{ g/l}$ i 0,9% ze stężeniem hemoglobiny $< 65 \text{ g/l}$). Małopłytkowość ($\leq 100\,000 /\text{mm}^3$) odnotowano u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli leczenia, w tym liczbę płytek krwi $\leq 50\,000/\text{mm}^3$ u 0,9% pacjentów i w 0,2% cykli leczenia. W ciągu 22 dni wyleczenie nastąpiło u prawie wszystkich pacjentów.

W leczeniu skojarzonym

Neutropenię obserwowano u 82,5% pacjentów, a u 9,8% pacjentów była ciężka (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 500 /\text{mm}^3$). Spośród ocenionych cykli leczenia u 67,3% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$, w tym u 2,7% liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $500 /\text{mm}^3$. Całkowite wyleczenie uzyskano po 7-8 dniach.

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

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

Niedokrwistość odnotowano u 97,2% pacjentów (2,1% ze stężeniem hemoglobiny < 80 g/l).

Małopłytkowość ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) obserwowano u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli leczenia. Nie obserwowano ciężkiej małopłytkowości ($< 50\ 000/\text{mm}^3$). Odnotowano jeden przypadek obwodowej małopłytkowości z obecnością przeciwciał przeciw płytkowych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Odnotowano łagodne reakcje alergiczne, które były jednak niezbyt częste, oraz rzadko reakcje anafilaktyczne/rzekomo anafilaktyczne.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas monitorowania po wprowadzeniu leku na rynek opisano bardzo rzadkie przypadki odwracalnych zaburzeń mowy, które były związane z infuzją irynotekanu.

Ostry zespół cholinergiczny

Obserwowano przejściowy, ostry zespół cholinergiczny u 9% pacjentów leczonych w monoterapii i zaledwie u 1,4% pacjentów leczonych w terapii skojarzonej.

Główne objawy określono jako wczesną biegunkę i różne inne objawy, takie jak: bóle brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i nasilone wydzielanie śliny występujące w ciągu pierwszych 24 godzin po infuzji chlorowodoru irynotekanu. Objawy te ustępowały po podaniu atropiny (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia oddechowe

Sporadycznie obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie płuc objawiające się w postaci nacieków płucnych. Odnotowano wczesne działanie leku, takie jak duszność.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Opóźniona biegunka

Biegunka (występująca ponad 24 godziny po podaniu) jest objawem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki chlorowodorku irynotekanu.

W monoterapii: ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń postępowania podczas biegunki. Spośród ocenianych cykli leczenia ciężką biegunkę obserwowano w 14% cykli. Średni czas wystąpienia pierwszego płynnego stolca po wlewie chlorowodorku irynotekanu wynosił pięć dni.

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

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

Odwodnienie

Odnotowano przypadki odwodnienia zwykle związane z biegunką i(lub) wymiotami.

Rzadkie przypadki zaburzenia czynności nerek, niedociśnienia lub niewydolności sercowo-naczyniowej obserwowano u pacjentów odwodnionych w wyniku biegunki i(lub) wymiotów.

Nudności i wymioty

W monoterapii nudności i wymioty miały ciężki charakter u około 10% pacjentów leczonych lekami przeciwwymiotnymi.

W leczeniu skojarzonym obserwowano mniejszą częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów (odpowiednio u 2,1% i 2,8% pacjentów).

Inne przypadki działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych

Zaparcia związane z zastosowaniem chlorowodorku irynotekanu i(lub) loperamidu obserwowano w monoterapii u mniej niż 10% pacjentów i w leczeniu skojarzonym u 3,4% pacjentów.

Odnotowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit lub krwawień żołądkowo-jelitowych. Odnotowano rzadkie przypadki perforacji jelit. Rzadko donoszono o przypadkach

zwiększenia aktywności amylazy i(lub) lipazy. Inne łagodne działania niepożądane obejmowały brak łaknienia, ból brzucha i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podczas monoterapii występowało przemijające, o charakterze łagodnym do umiarkowanego, zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej lub stężenia bilirubiny w surowicy, odpowiednio u 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów bez progresywnych przerzutów do wątroby. Przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny obserwowano u 7,3% pacjentów.

Podczas leczenia skojarzonego przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz (stopień 1 i 2) ALAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej lub stężenia bilirubiny w surowicy obserwowano odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez progresywnych przerzutów do wątroby. Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych 3 stopnia obserwowano odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów. Nie obserwowano zdarzeń 4 stopnia.

Donoszono o rzadkich przypadkach hipokaliemii, w większości związanych z biegunką i(lub) wymiotami.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wyłysienie występowało bardzo często i było odwracalnym działaniem niepożądanym. Odnotowano łagodne, skórne reakcje alergiczne, które występowały rzadko.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Donoszono o wczesnych działaniach takich, jak skurcze i kurcze mięśni oraz parestezje.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ciężka astenia występowała u mniej niż 10% pacjentów leczonych w monoterapii i u 6,2% pacjentów w leczeniu skojarzonym. Nie ustalono wyraźnie związku przyczynowego z podawaniem chlorowodorku irynotekanu. Gorączka bez zakażenia z ciężką neutropenią występowała u 12% pacjentów leczonych w monoterapii i u 6,2% pacjentów w leczeniu

skojarzonym. Odnotowano łagodne reakcje alergiczne w miejscu podania leku, które występowały rzadko.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu po podaniu dawki leku około dwukrotnie większej niż zalecana dawka terapeutyczna, które może zakończyć się zgonem. W przypadku przedawkowania najczęściej opisywano ciężką neutropenię i biegunkę. W przypadku przedawkowania pacjenci powinni być leczeni w wyspecjalizowanym oddziale. Nie ma antidotum dla chlorowodoru irynotekanu. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, zapobiegające odwodnieniu w wyniku biegunki oraz leczyć powikłania związane z zakażeniami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytostatyczne, inhibitory topoizomerazy I (leki o działaniu przeciwnowotworowym i immunosupresyjnym).

Kod ATC: L01X X19

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, który działa jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. W większości tkanek jest metabolizowany przez karboksylesterazę 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 komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN-38 powoduje powstanie jednoniciowych uszkodzonych odcinków DNA blokujących replikację DNA i odpowiedzialnych za cytotoksyczne działanie leku. Działanie cytotoksyczne obu związków jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S.

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

Ponadto irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* przeciwko modelowym nowotworom mysim (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutki 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 aktywny w przypadku nowotworów wykazujących ekspresję glikoproteiny P (MDR) (białaczki P388 odporne na winkrystynę i doksorubicynę).

Oprócz działania przeciwnowotworowego chlorowodorku irynotekanu najważniejszym jego działaniem farmakologicznym jest działanie hamujące acetylocholinoesterazę.

Dane kliniczne

W monoterapii

Ponad 980 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, u których wcześniejsze leczenie 5FU zakończyło się niepowodzeniem zostało zakwalifikowanych do badań klinicznych II/III fazy. Skuteczność chlorowodorku irynotekanu przy włączaniu do badania oceniono u 765 pacjentów z postępem choroby podczas leczenia 5FU.

	Faza III					
	Leczenie chlorowodorkiem irynotekanu w porównaniu do leczenia podtrzymującego			Leczenie chlorowodorkiem irynotekanu w porównaniu do leczenia 5-FU		
	Chlorowodorek irynotekanu	Leczenie podtrzymujące	wartości p	Chlorowodorek irynotekanu	5-FU	wartości p
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
	N. d.	N. d.		33,5*	26,7	p=0,03
Przeżycie bezobjawowe po 6 miesiącach (%)						
Przeżycie po 12 miesiącach (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

N. d.: Nie dotyczy

*: Różnica statystycznie znamienne

W badaniu II fazy obejmującym 455 pacjentów, otrzymujących irynotekan w schemacie dawkowania co 3 tygodnie, przeżycie bez objawów choroby po 6 miesiącach wynosiło 30%,

a mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 tygodni.

Dodatkowo przeprowadzono badania II fazy bez udziału grupy kontrolnej z udziałem 304 pacjentów z zastosowaniem schematu dawkowania obejmującym podawanie co tydzień 125 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym 90 minut przez 4 kolejne tygodnie, po których następowała 2 tygodniowa przerwa w podawaniu leku. W tych badaniach mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wynosiła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia wynosiła 10 miesięcy. Podobny profil bezpieczeństwa obserwowano podczas zastosowania tygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów u których stosowano początkową dawkę leku 125 mg/m² pc., w porównaniu do 3-tygodniowego schematu dawkowania. Mediana czasu do pojawienia się płynnego stolca wynosiła 11 dni.

W leczeniu skojarzonym

Badanie III fazy przeprowadzono z udziałem 385 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, którzy otrzymali irynotekan jako leczenie pierwszego rzutu w schemacie dawkowania dwutygodniowym (patrz „Dawkowanie i sposób podawania”) lub tygodniowym. W grupie leczonej wg schematu dwutygodniowego, pierwszego dnia po podaniu chlorowodoru irynotekanu w dawce 180 mg/m² pc. raz na dwa tygodnie, pacjenci otrzymali kwas folinowy (200 mg/m² pc. we wlewie trwającym 2 godziny) i 5-fluorouracyl (400 mg/m² pc. w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym - bolus, po którym podano 600 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym 22 godziny). W drugim dniu kwas folinowy i 5-fluorouracyl podano w tych samych dawkach i według tego samego schematu podawania. W schemacie tygodniowym, po podaniu chlorowodoru irynotekanu w dawce 80 mg/m² pc. następował wlew kwasu folinowego (500 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym dwie godziny) a następnie 5-fluorouracyl (2300 mg/m² pc. we wlewie 24 godzinnym) przez sześć tygodni.

Skuteczność chlorowodoru irynotekanu w leczeniu skojarzonym wg schematów dawkowania opisanych powyżej oceniono u 198 pacjentów:

	Schematy leczenia skojarzonego (n=198)		Schemat tygodniowy (n=50)		Schemat dwutygodniowy (n=148)	
	Iryn. HCl +5FU/FA	5FU/FA	Iryn. HCl +5FU/FA	5FU/FA	Iryn. HCl +5FU/FA	5FU/FA

Odsetek odpowiedzi (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
wartości p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana czasu do wystąpienia objawów choroby (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
wartości p	p<0,001		Nz		p=0,001	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
wartości p	Nz		p=0,043		Nz	
Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby (miesiące)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
wartości p	p<0,001		Nz		p=0,003	
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
wartości p	p=0,0014		Nz		p<0,001	
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
wartości p	p=0,028		Nz		p=0,041	

Iryn HCl: chlorowodorek irynotekanu

FU: 5-fluorouracyl,

FA: kwas folinowy,

Nz: nieznaczący,

*: wg analizy populacji zgodnie z protokołem

W schemacie tygodniowym częstość występowania ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych chlorowodorkiem irynotekanu w leczeniu skojarzonym z 5FU/FA i 25,6% u pacjentów leczonych tylko 5FU/FA. Częstość występowania ciężkiej neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm³) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych chlorowodorkiem irynotekanu w leczeniu skojarzonym z 5FU/FA i 2,4% u pacjentów leczonych tylko 5FU/FA.

Ponadto mediana czasu do definitywnego pogorszenia stanu ogólnego była znacząco dłuższa w grupie otrzymującej chlorowodorek irynotekanu w leczeniu skojarzonym z 5FU/FA niż w grupie otrzymującej tylko 5FU/FA (p=0,046).

Jakość życia oceniano w badaniu III fazy przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Definitywne pogorszenie zawsze występowało później w grupach leczonych chlorowodorkiem irynotekanu. Ogólny stan zdrowia/jakość życia była nieznacznie lepsza w

grupie otrzymującej chlorowoderek irynotekanu w leczeniu skojarzonym, jednak różnica była nieznamienista. Wykazano tym samym, że skuteczność chlorowodoru irynotekanu w leczeniu skojarzonym nie wpływa na pogorszenie jakości życia.

Nasilenie głównych działań toksycznych występujących podczas leczenia chlorowodorkiem irynotekanu (np. leukopenia, neutropenia i biegunka) jest związane z ekspozycją (AUC – obszar pod krzywą) na działanie leku i jego metabolitu - SN-38. W monoterapii zauważono znaczącą korelację pomiędzy nasileniem toksyczności hematologicznej (zmniejszenie liczby białych krwinek i granulocytów obojętnochłonnych w nadir) lub nasileniem biegunki, a wartościami AUC (obszar pod krzywą) zarówno irynotekanu jak i jego metabolitu SN-38.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Oceniano zarówno irynotekan jak i SN-38 (czynny metabolit) u 60 pacjentów podczas badania I fazy przy stosowaniu zalecanego schematu dawkowania, tj. od 100 do 750 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co trzy tygodnie.

Eliminacja leku z osocza była dwu- lub trójfazowa. Średni okres półtrwania w fazie pierwszej w modelu trójfazowym wynosił 12 minut, w fazie drugiej – 2,5 godziny, a w końcowej fazie eliminacji - 14,2 godziny. Okres półtrwania w osoczu SN-38 był dwufazowy, a średnia wartość okresu półtrwania w fazie końcowej wynosiła 13,8 godzin. Średnie maksymalne stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu, osiągnięte pod koniec wlewu w zalecanej dawce 350 mg/m² pc., wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, z odpowiadającymi wartościami obszaru pod krzywą (AUC) 34 µg.h/ml i 451 ng.h/ml. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) była duża i pozostawała względnie stabilna podczas zmian dawki przy średniej wartości wynoszącej 157 l/m². Średnia wartość całego klirensu wynosiła 15 l/h/m² pc. i pozostawała niezmienną we wszystkich cyklach leczenia u danego pacjenta. Dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę parametrów farmakokinetycznych populacji przeprowadzono u 148 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy i przerzutami leczonych z zastosowaniem różnych schematów i różnych dawek w badaniu 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) i SN-38 wzrasta proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11, a ich parametry farmakokinetyczne są niezależne od liczby wcześniejszych cykli i schematu podawania.

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

Bilans masy i badania metabolizmu prowadzone z użyciem leku znakowanego C¹⁴ wykazały, że ponad 50% dawki podanej dożylnie wydalą się w postaci niezmienionej, 33% z kałem głównie przez żółć, a 22% z moczem.

Każdy z dwóch szlaków metabolicznych dotyczy przynajmniej 12% dawki:

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

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

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

Równoczesne podanie 5-fluorouracylu/kwasu folinowego w leczeniu skojarzonym nie zmienia parametrów farmakokinetycznych irynotekanu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U szczurów, którym podawano raz w tygodniu przez 13 tygodni maksymalną dawkę 150 mg/m² pc. (mniej niż połowę zalecanej dawki dla człowieka) 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 i psach. Główne działania toksyczne obserwowano w układzie krwiotwórczym i limfatycznym. U psów odnotowano opóźnioną biegunkę z towarzyszącą atrofią i martwicą ogniskową błon śluzowych jelit. Ponadto u psów obserwowano wyłysienie. Nasilenie tych działań było zależne od podanej dawki i odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol, kwas mlekowy, sodu wodorotlenek i kwas solny (do uzyskania pH 3,5), woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać preparatu z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

Preparat przechowywany w oryginalnym, nie otwieranym opakowaniu zachowuje trwałość przez 3 lata.

Po otwarciu fiolki preparat należy natychmiast użyć, ponieważ nie zawiera żadnych środków konserwujących.

Stabilność po rozcieńczeniu: wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po odtworzeniu postaci leku w 5% roztworze glukozy i 0,9% roztworze chlorku sodu przez 72 godziny w temp. 2-8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania preparatu przed zastosowaniem, co zwykle nie powinno przekraczać 24 godzin w temp. 2 - 8°C, jeśli rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Fiolki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- 40 mg/2 ml: jedna fiolka o pojemności 2 ml z brązowego szkła typu I z gumowym korkiem z kauczuku halogenobutyłowego pokrytego teflonem od spodniej strony.
- 100 mg/5 ml: jedna fiolka o pojemności 5 ml z brązowego szkła typu I z gumowym korkiem z kauczuku halogenobutyłowego pokrytego teflonem od spodniej strony.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę. Nie wszystkie rodzaje opakowań są dostępne w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Przed podaniem rozcieńczyć. Wyłącznie do jednorazowego użycia. Niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych musi być zachowana ostrożność podczas przygotowania i stosowania irynotekanu. Konieczne jest noszenie okularów ochronnych, maski i rękawic. W przypadku kontaktu ze skórą koncentratu irynotekanu lub roztworów do infuzji, należy natychmiast i dokładnie zmyć wodą z mydłem skórę. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi koncentratu irynotekanu lub roztworów do infuzji, należy je natychmiast zmyć wodą.

Przygotowanie leku do podania dożylnego w infuzji.

Podobnie jak w przypadku innych leków do wstrzykiwań, roztwór irynotekanu należy przygotować z zachowaniem zasad aseptyki (patrz „Okres ważności”).

W przypadku zauważenia osadu w fiolkach lub w roztworze do infuzji, produkt należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami usuwania odpadów po lekach cytotoksycznych.

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

Usuwanie. Wszystkie materiały używane do rozcieńczenia i podania należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi procedurami usuwania odpadów leków cytotoksycznych.

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

Mayne Pharma Plc, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire CV31 3RW,
Wielka Brytania

8. NUMER 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**