

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna fiolka produktu Jovadolin o pojemności 2 ml lub 5 ml zawiera odpowiednio 40 mg lub 100 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Substancje pomocnicze:

Sorbitol E 420

Fiolki produktu Jovadolin o pojemności 2 ml zawierają 90 mg sorbitolu.

Fiolki produktu Jovadolin o pojemności 5 ml zawierają 225 mg sorbitolu.

Sód

Pełny wykaz substancji pomocniczych, 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

Jovadolin 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,
- w monoterapii u pacjentów, u których leczenie ustalonym schematem zawierającym 5-fluorouracyl nie powiodło się,
- Irynotekan 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.
- Irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym oraz bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutami raka okrężnicy lub odbytnicy.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie dla dorosłych. Po rozcieńczeniu produktu Jovadolin roztwór do infuzji należy podawać w infuzji do żyły obwodowej lub głównej,

Zalecane dawkowanie:

W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych):

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

W leczeniu skojarzonym (u pacjentów wcześniej nieleczonych):

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

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

Zalecana dawka irynotekanu chlorowodoru trójwodoru wynosi 180 mg/m² pc. Podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylną trwającej od 30 do 90 minut, po czym podaje się w infuzji dożylną 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 zawierającego irynotekan. Irynotekan nie wolno podawać wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu infuzji cetuksymabu.

W celu uzyskania informacji na temat dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Modyfikacje dawkowania:

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

Dawkę produktu Jovadolin oraz, jeżeli jest stosowany 5-FU, należy zmniejszyć w kolejnym cyklu chemioterapii, w zależności od największego stopnia nasilenia działań niepożądanych podczas poprzedniej infuzji.

Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby mogły ustąpić działania niepożądane związane z leczeniem.

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

- toksyczności hematologicznej [(neutropenia stopnia 4), neutropenia z gorączką (neutropenia stopnia 3-4 i gorączka stopnia 2-4), trombocytopenia i leukopenia (stopień 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 przypadku równoczesnego stosowania bewacyzumabu z irynotekaniem w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (irynotekan/5-FU/FA), należy stosować się do zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Czas trwania leczenia:

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

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

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

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 raza większe niż górna granica normy, zalecana dawka irynotekanu chlorowodoru trójwodoru 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 irynotekanu chlorowodoru trójwodoru wynosi 200 mg/m² pc.

- Pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż 3-krotna wartość górnej granicy normy nie należy leczyć irynotekaniem (patrz punkt 4.3. i 4.4.).

Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie zaleca się stosowania irynotekanu 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 irynotekanu u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże dawkę w tej grupie pacjentów należy ostrożnie dobrać ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności biologicznych. Grupa ta wymaga bardziej intensywnego nadzoru (patrz punkt 4.4.).

Dzieci:

Irynotekanu nie należy stosować u dzieci.

Sposób podawania:

Irynotekan jest cytotoksyczny. W celu uzyskania informacji dotyczących jego rozcieńczania oraz szczególnych środków ostrożności dotyczących przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości patrz punkt 6.6.

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

Czas trwania leczenia:

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

4.3. Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i(lub) niedrożność jelita (patrz punkt 4.4.).
- Nadwrażliwość na irynotekanu chlorowodorek trójwodny lub którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie.
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6. i 4.4.).
- Stężenie bilirubiny w surowicy ponad 3 razy większe niż górna granica normy (patrz punkt 4.4.).
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku.
- Stan sprawności wg klasyfikacji WHO >2.
- Jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5.).

W celu uzyskania informacji na temat dodatkowych przeciwwskazań dotyczących cetuksymabu lub bewacyzumabu należy zapoznać się z informacją o produkcie dla tych produktów leczniczych.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Jovadolin należy podawać wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej i pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Biorąc pod uwagę rodzaj i częstość powodowanych działań niepożądanych, produkt Jovadolin może być przepisany w niżej wymienionych przypadkach jedynie, gdy przewidywane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem terapeutycznym:

- u pacjentów, z czynnikiem ryzyka, zwłaszcza u osób ze stanem sprawności = 2 wg klasyfikacji WHO.

- w nielicznych i rzadkich przypadkach, gdy uważa się, że jest mało prawdopodobne, że pacjenci będą przestrzegać zaleceń dotyczących umiejętnego postępowania z działaniami niepożądanymi (konieczność natychmiastowego i przedłużonego leczenia przeciwbiegunkowego w połączeniu z przyjmowaniem dużej ilości płynów w napadzie opóźnionej biegunki). Zaleca się ścisły nadzór szpitalny tych pacjentów.

Gdy produkt Jovadolin stosuje się w monoterapii jest on zwykle przepisywany w schemacie leczenia co trzy tygodnie. Jednakże, u pacjentów, którzy mogą wymagać ścisłej obserwacji lub szczególnie narażonych na ryzyko ciężkiej neutropenii, można rozważyć podawanie leku w schemacie dawkowania co tydzień (patrz punkt 5.1).

Opóźniona biegunka

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

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

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć picie dużych ilości napojów zawierających elektrolity i natychmiast zastosować odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. To leczenie przeciwbiegunkowe winien przepisać oddział, gdzie podawano pacjentowi irynotekanu chlorowodorek trójwodny. Po wypisaniu ze szpitala pacjent powinien zaopatrzyć się w przepisane leki, aby móc rozpocząć leczenie biegunki zaraz po jej wystąpieniu. Ponadto pacjenci powinni zawsze informować swoich lekarzy lub oddział szpitalny podający irynotekanu chlorowodorek trójwodny, czy i kiedy wystąpiła biegunka.

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 wystąpieniu ostatniego płynnego stolca i nie powinno być modyfikowane. W żadnym razie nie należy podawać 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 profilaktycznie zastosować antybiotyki o szerokim spektrum działania. Oprócz antybiotykoterapii zaleca się leczenie szpitalne w następujących przypadkach:

- Biegunki z jednocześnie występującą gorączką,
- Ciężkiej biegunki (wymagającej dożylnego uzupełniania płynów),
- Biegunki utrzymującej 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 irynotekanem.

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

Hematologia

W czasie leczenia irynotekanem zaleca się wykonywanie co tydzień kontrolnych badań morfologii krwi z rozmazem. Należy poinformować pacjentów o ryzyku neutropenii i znaczenia gorączki.

Pacjentów, u których wystąpi neutropenia i gorączka (temperatura $> 38^\circ\text{C}$ i liczba neutrofilów $< 1000/\text{mm}^3$) należy natychmiast hospitalizować i leczyć, podając dożylnie antybiotyki o szerokim spektrum działania.

Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, zaleca się zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach (patrz punkt 4.2),

U pacjentów z ciężką biegunką ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej jest zwiększone. U

pacjentów z ciężką biegunką należy wykonywać badania morfologii krwi z rozmazem.

Zaburzenia czynności wątroby

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

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy większym niż górna granica normy, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), co zwiększa ryzyko uszkodzenia układu krwiotwórczego w tej grupie. Dlatego w tej grupie pacjentów zaleca się wykonywanie pełnego badania krwi z rozmazem raz na tydzień. Irynotekanu nie należy podawać 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 irynotekanu. Często zgłaszano występowanie nudności i wymiotów. Pacjentów, u których wystąpią wymioty związane z opóźnioną biegunką, należy jak najszybciej hospitalizować w celu leczenia.

Ostry zespół cholinergiczny

W razie wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (określanego jako wczesna biegunka oraz różne inne objawy, takie jak: pocenie się, skurcze brzucha, łzawienie, zwężenie źrenic i ślinotok) należy, jeśli nie ma klinicznych przeciwwskazań (patrz punkt 4.8.), podać siarczan atropiny (podskórnie w dawce 250 mikrogramów). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów chorych na astmę. U pacjentów, u których występował wcześniej ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zalecane jest profilaktyczne stosowanie siarczuanu atropiny podczas podawania kolejnych dawek irynotekanu.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas leczenia irynotekanem niezbyt często występuje śródmiąższowa choroba płuc manifestująca się jako nacieki w płucach. Śródmiąższowa choroba płuc może prowadzić do śmierci.

Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka rozwoju śródmiąższowej choroby płuc są: stosowanie leków pneumotoksycznych, radioterapia oraz podawanie czynników stymulujących rozwój kolonii (CSF, ang.: colony stimulating factors). 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

Ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności biologicznych, a zwłaszcza czynności wątroby u osób w podeszłym wieku, dawkę produktu Jovadolin należy dobierać ostrożnie (patrz punkt 4.2.).

Pacjenci z niedrożnością jelit

Nie wolno podawać pacjentom produktu Jovadolin do czasu ustąpienia niedrożności jelit (patrz punkt 4.3.).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1

Jednym ze szlaków metabolicznych inaktywujących czynny metabolit irynotekanu SN-38 jest glukuronidacja do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G) zachodząca pod wpływem enzymu urydynodifosfo-glukuronylotransferazy 1A1 (UGT1A1). Aktywność enzymu UGT1A1 jest zmniejszona u osób z polimorfizmem allelu UGT1A1*28 lub wrodzonym niedoborem UGT1A1 (Zespół Criglera - Najjara typu I i typu II). SN-38 jest metabolizowany do nieaktywnego glukuronidu SN-38(SN-38G) przez enzym UGT. Dane z metaanalizy wskazują, że u osób z wrodzonym niedoborem UGT1A1 (Zespół Criglera-Najjara typu I i typu II) oraz u osób z homozygotycznymi pod względem allelu UGT1A1*28 (zespół Gilberta), występuje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej (stopnia III do IV) ze strony irynotekanu podawanego w średnich lub dużych

dawkach ($>150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$). Związek pomiędzy genotypem UGT1A1 i występowaniem biegunki wywołanej stosowaniem irynotekanu nie jest jasny.

Jeżeli irynotekan 20 mg/ml podawany jest pacjentom, o których wiadomo, że są homozygotami pod względem polimorfizmu UGT1A1*28, należy podać rutynową dawkę początkową. Jednakże, biorąc pod uwagę zależność pomiędzy genotypem a toksycznością hematologiczną, osoby o których wiadomo, że są homozygotami pod względem UGT1A1*28 powinny być dokładnie obserwowane, czy nie występuje u nich toksyczność hematologiczna. W przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności hematologicznej podczas wcześniejszego leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, o ile dokładnie zmniejszyć dawkę w tej grupie pacjentów i należy rozważyć dalsze dostosowanie dawki na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie.

Inne

Ponieważ produkt Jovadolin zawiera sorbitol, nie należy stosować go w przypadku wrodzonej nietolerancji fruktozy.

Obserwowano przypadki zaburzeń czynności nerek, niedociśnienie lub niewydolność krążenia u pacjentów z objawami odwodnienia na skutek biegunki i(lub) wymiotów, lub posocznicy.

Pacjenci muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z lekami będącymi silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazol) lub z lekami indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, dziurawiec zwyczajny), 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. Ponieważ irynotekan wykazuje aktywność antycholinoesterazy, leki z aktywnością antycholinoesterazy mogą wydłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametonium i przeciwdziałać blokadzie nerwowo-mięśniowej po niedepolaryzujących lekach zwiótczających mięśnie.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, metabolit irynotekanu SN-38 i glukuronid SN-38 oraz zmniejsza efekt farmakodynamiczny. Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych znajdował odzwierciedlenie w zmniejszeniu AUC SN-38 i glukuronidu SN-38 o 50% lub więcej. Dodatkowo, poza indukcją enzymów cytochromu P-450 3A, również zwiększona glukuronidacja i zwiększone wydzielanie żółci mogą odgrywać rolę w osłabianiu działania irynotekanu i jego metabolitów.

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

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

W małym badaniu farmakokinetycznym ($n=5$), w którym stosowano jednocześnie irynotekan w dawce $350 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ z dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w osoczu o 42%.

Ziele dziurawca zwyczajnego zmniejsza stężenie SN-38 w osoczu. Dlatego nie należy stosować jednocześnie irynotekanu z preparatami dziurawca (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schemacie chemioterapii skojarzonej, nie wpływa na farmakokinetykę irynotekanu.

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

W jednym badaniu stężenia irynotekanu były podobne u pacjentów otrzymujących

irynotekan/5FU/FA same i w skojarzeniu z bewacyzumabem. Stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu, SN-38, analizowano w podgrupach pacjentów (około 30 osób w badanym ramieniu). Stężenia SN-38 były wyższe średnio o 33% u pacjentów otrzymujących irynotekan w skojarzeniu z 5-FU/FA i bewacyzumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi jedynie irynotekan w skojarzeniu z 5-FU/FA. Ze względu na wysoką zmienność międzyosobniczą oraz ograniczoną próbę, nie jest pewne, czy zaobserwowane zwiększenie stężenia SN-38 było spowodowane bewacyzumabem. Stwierdzono nieznacznie częstsze występowanie działań niepożądanych w postaci biegunki i leukopenii. Donoszono o częstszym zmniejszaniu dawki irynotekanu u pacjentów otrzymujących irynotekan w skojarzeniu z 5-FU/FA i bewacyzumabem.

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

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża:

Brak informacji o stosowaniu irynotekanu u kobiet w ciąży. Irynotekan wykazywał działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne u królików i szczurów (patrz punkt 5.3). Irynotekan jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3. i 4.4.).

Kobiety w wieku rozrodczym:

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące irynotekan powinny być poinformowane o konieczności unikania zajścia w ciążę oraz konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego w przypadku zajścia w ciążę (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Laktacja:

Irynotekan znakowany węglem ^{14}C wykryto w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy irynotekan jest wydzielany do mleka ludzkiego. Dlatego też, z uwagi na potencjalne niebezpieczeństwo działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, karmienie piersią jest przeciwwskazane przez czas trwania leczenia irynotekanem (patrz punkt 4.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych 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 urządzeń mechanicznych w razie wystąpienia tych objawów.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane wymienione poniżej odnoszą się do wywołanych przez irynotekan. Brak dowodów, że cetuksymab wpływa na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub *vice versa*. Podczas jednoczesnego stosowania z cetuksymabem dodatkowe działania niepożądane były spodziewanymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu (takie jak wysypka trądzikopodobna u 88%). Dlatego należy zapoznać się z informacją o produkcie cetuksymabu.

W celu uzyskania informacji dotyczących działań niepożądanych związanych z równoczesnym stosowaniem bewacyzumabu należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla

bewacyzumabu

Niżej wymienione działania niepożądane, które mają możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu chlorowodoru trójwodorowego, pochodzą od 765 leczonych zalecaną dawką 350 mg/m² pc. w monoterapii i od 145 pacjentów leczonych irynotekanu chlorowodorkiem trójwodorowym w terapii skojarzonej z 5-FU/FA w schemacie co 2 tygodnie, zalecaną dawką 180 mg/m² pc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Opóźniona biegunka

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

W monoterapii:

Bardzo często: Ciężka biegunka występowała u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących leczenia biegunki. W ocenianych cyklach chemioterapii u 14% pacjentów wystąpiła ciężka biegunka. Pierwszy płynny stolec występował 5. dnia (mediana czasu) po infuzji irynotekanu chlorowodoru trójwodorowego.

W leczeniu skojarzonym:

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

Niezbyt często: Zgłaszano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelit, przy czym w jednym z nich rozpoznanie potwierdzono bakteriologicznie (*Clostridium difficile*).

Nudności i wymioty

W monoterapii:

Bardzo często: U około 10% pacjentów, u których stosowano leki przeciwwymiotne nudności i wymioty były ciężkie.

W leczeniu skojarzonym:

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

Odwodnienie

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

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

Inne zaburzenia żołądka i jelit

Często: Zaparcia związane z podawaniem irynotekanu i (lub) loperamidu obserwowano, z podziałem między:

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

Niezbyt często: Niedrożność jelit oraz krwawienia z przewodu pokarmowego.

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia jest działaniem niepożądanym ograniczającym wielkość dawki irynotekanu.

Zarówno w monoterapii, jak też w leczeniu skojarzonym, neutropenia była przemijająca i nie kumulowała się; średni czas (mediana czasu) do wystąpienia nadiru wyniósł 8 dni.

W monoterapii:

Bardzo często: Neutropenia występowała u 78,7% pacjentów, z czego o nasileniu ciężkim (liczba neutrofilów <500 /mm³) u 22,6% pacjentów. W ocenianych cyklach leczenia u 18% pacjentów liczba neutrofilów zmniejszyła się do poniżej 1000 /mm³, a w 7,6% była mniejsza niż 500 /mm³. Całkowite

ustąpienie neutropenii obserwowano zwykle do 22 dnia.

Niedokrwistość obserwowano u około 58,7% pacjentów (w 8% przypadków stężenie hemoglobiny wynosiło <80 g/l, a w 0,9% poniżej 65 g/l).

Często:

Gorączka z ciężką neutropenią występowała u 6,2% pacjentów i w 1,7% cykli chemioterapii.

Zakażenia występowały u około 10,3% pacjentów (2,5% cykli chemioterapii) i były związane z ciężką neutropenią u około 5,3% pacjentów (odpowiednio 1,1% cykli chemioterapii). W dwóch przypadkach zakażenia spowodowały zgon pacjenta.

Trombocytopenię ($<100\ 000$ /mm³) obserwowano u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli terapii, przy czym w 0,9% przypadków, tj. 0,2% cykli, liczba płytek wynosiła $<50\ 000$ /mm³.

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

W leczeniu skojarzonym:

Bardzo często: Neutropenia występowała u 82,5% pacjentów, z czego o nasileniu ciężkim (liczba neutrofilów <500 /mm³) u 9,8% pacjentów.

Z ocenianych cykli chemioterapii, w 67,3% liczba neutrofilów zmniejszała się do poniżej 1000 /mm³, w tym w 2,7% wynosiła poniżej 500 /mm³. Całkowite ustąpienie neutropenii następowało zwykle w ciągu 7-8 dni po podaniu leku.

Niedokrwistość stwierdzano u 97,2% pacjentów (2,1% z hemoglobina <80 g/l).

Trombocytopenia ($<100\ 000$ /mm³) stwierdzono u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli. Nie obserwowano ciężkiej trombocytopenii ($<50\ 000$ /mm³).

Opisano jeden przypadek obwodowej trombocytopenii z przeciwciałami przeciw płytkowym.

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

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ostry zespół cholinergiczny

Często: Ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny wystąpił u 9% pacjentów otrzymujących monoterapię oraz u 1,4% pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu. Główne objawy tego zespołu opisano jako: wczesna biegunka oraz wiele innych objawów takich jak bóle brzucha, zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i zwiększone wydzielanie śliny występujące w czasie infuzji lub w ciągu pierwszych 24 godzin po infuzji irynotekanu chlorowodoru trójwodnego. Objawy te ustępowały po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Astenia o ciężkim przebiegu występowała u mniej niż 10% pacjentów otrzymujących monoterapię oraz u 6,2% poddanych leczeniu skojarzonemu. Nie określono jednoznacznego związku przyczynowego z podawaniem irynotekanu. Gorączka bez zakażenia oraz bez towarzyszącej jej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów otrzymujących monoterapię oraz u 6,2% pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu.

Niezbyt często: Niezbyt często opisywano również łagodne odczyny miejscowe po podaniu produktu.

Zaburzenia serca

Radko: Nadciśnienie podczas lub po zakończeniu infuzji.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Przemijające wyłysienie.

Niezbyt często: Łagodne reakcje skórne.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Łagodne reakcje alergiczne

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Obserwowano wczesne objawy takie jak kurcze i skurcze mięśniowe oraz parestezje.

Badania diagnostyczne

Bardzo często: W leczeniu skojarzonym stwierdzano w surowicy albo przemijające zwiększenie (stopnia 1 i 2) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej albo wzrost stężenia bilirubiny odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów, bez przerzutów do wątroby.

Przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych stopnia 3 obserwowano odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów. Nie stwierdzono zwiększenia aktywności enzymów stopnia 4.

Często: W monoterapii obserwowano przemijający, lekki lub umiarkowany wzrost aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej oraz wzrost stężenia bilirubiny, odpowiednio u 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów, przy jednoczesnym braku przerzutów do wątroby. Przemijające, lekkie lub umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało u 7,3% pacjentów.

Rzadko: Hipokaliemia i hiponatremia związane najczęściej z występowaniem biegunki i wymiotów.

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

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko: Przemijające 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 może zakończyć się zgonem. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znane antidotum dla irynotekanu. Należy wdrożyć maksymalnie intensywne postępowanie podtrzymujące, aby zapobiec odwodnieniu związanemu z biegunką oraz leczyć powikłania związane z zakażeniami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytostatyczne, inhibitor topoizomerazy I, Kod ATC: L01XX19

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksylesterazę do SN-38, związku o większej aktywności niż irynotekan w stosunku do 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 uszkodzenie jednoniciowych odcinków DNA, blokując widełki replikacyjne DNA i odpowiedzialne za cytotoksyczność. To działanie cytotoksyczne jest zależne od czasu i swoiste 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 opornych 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 w przypadku nowotworów wykazujących ekspresję glikoproteiny P^{MDR} (białaczki P388 odporne na winkrystynę i doksorubicynę). Poza działaniem przeciwnowotworowym, najważniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie acetylocholinoesterazy,

Dane kliniczne

W monoterapii:

Badania kliniczne fazy II/III ze schematem leczenia co 3 tygodnie, przeprowadzono w grupie ponad 980 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których wcześniejszy schemat leczenia z zastosowaniem 5-fluorouracylu (5-FU) okazał się nieskuteczny. Skuteczność irynotekanu oceniano w grupie 765 pacjentów z udokumentowaną na początku badania progresją po chemioterapii z 5-FU

Tabela 1.

Faza III				
	Irynotekan vs. leczenie podtrzymujące		Irynotekan vs. 5-FU	
	Irynotekanu chlorowodorek trójwodny n=183	Leczenie podtrzymujące n=90	Irynotekanu chlorowodorek trójwodny n=127	5-FU n=129
Przeżycie bez progresji choroby (%) po 6 miesiącach	Nie dotyczy	Nie dotyczy	33,5* (p=0,03)	26,7
Przeżycie po 12 miesiącach (%)	36,2* (p=0,0001)	13,8	44,8* (p=0,0351)	32,4
Mediana przeżycia (w miesiącach)	9,2* (p=0,0001)	6,5	10,8* (p=0,0351)	8,5

*: różnica istotna statystycznie

vs: w porównaniu z

W badaniach II fazy, przeprowadzonych w grupie 455 pacjentów w schemacie dawkowania co trzy tygodnie, przeżycie bez progresji choroby wynosiło 30% po 6 miesiącach leczenia, a mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 tygodni. Dodatkowo przeprowadzono nieporównawcze badanie II fazy w grupie 304 pacjentów z zastosowaniem tygodniowego schematu dawkowania w infuzji dożylniej trwającej 90 minut w dawce 125 mg/m² pc. 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 wynosiła 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 zastosowanym 3-tygodniowym schematem dawkowania. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 11 dni.

W leczeniu skojarzonym:

Badania kliniczne III fazy przeprowadzono w grupie 385 wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, zarówno w dwutygodniowym (patrz punkt 4.2.) lub tygodniowym

schemacie dawkowania. W schemacie co dwa tygodnie podawano: dzień 1 – irynotekanu chlorowodorek trójwodny w dawce 180 mg/m² pc. co 2 tygodnie, potem kwas folinowy (w dawce 200 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji dożylniej) i 5-fluorouracyl (w dawce 400 mg/m² pc. jako bolus dożylny, a następnie w dawce 600 mg/m² pc. w 22-godzinnej infuzji dożylniej). Dzień 2 - kwas folinowy i 5-fluorouracyl w tych samych dawkach oraz według tego samego schematu dawkowania, jak w 1 dniu. W schemacie tygodniowym podawano w ciągu 6 tygodni irynotekanu chlorowodorek trójwodny w dawce 80 mg/m² pc., następnie kwas folinowy w dawce 500 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji dożylniej i 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 w grupie 198 pacjentów:

Tabela 2

	Połączone schematy leczenia skojarzonego (n=198)		Schemat 1 tygodniowy (n=50)		Schemat 2 tygodniowy (n=148)	
	Irynotekan + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irynotekan + 5-FU/FA	5FU/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 odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby (w miesiącach)	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 (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- statystycznie nieistotne

*- dla populacji analizowanej w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem leczenia (analiza *per protocol*)

W tygodniowym schemacie leczenia, częstość ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekanem w skojarzeniu 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 produktem Irynotekan w skojarzeniu z 5-FU/FA i 2,4% pacjentów leczonych 5-FU/FA w monoterapii.

Ponadto, 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 badaniach klinicznych III fazy oceniano wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W grupach chorych leczonych irynotekaniem ostateczne pogorszenie się stanu pacjenta występowało zwykle później. Ewolucja ogólnego stanu zdrowia w stosunku do jakości życia (Global Health Status/Quality of Life) była nieznacznie lepsza w grupie leczonej irynotekaniem w terapii skojarzonej, chociaż w stopniu nieistotnym statystycznie, co wskazuje, że skuteczne leczenie skojarzone z zastosowaniem irynotekanu można osiągnąć bez wpływu na jakość życia.

Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem:

Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabem z irynotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Łącznie terapię skojarzoną otrzymało 356 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którego komórki wykazywały ekspresję receptora nabłonkowego 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, lecz u większości była równa lub większa niż 80.

Badanie EMR 62 202-007: badanie randomizowane, porównujące stosowanie terapii skojarzonej obejmującej cetuksymab i irynotekan (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów). Badanie IMCL CP02-9923: otwarte badanie bez grupy kontrolnej oceniające terapię skojarzoną u 138 pacjentów.

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

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

CI= przedział ufności, DCR = odsetek kontroli choroby (pacjenci z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub stabilizacją choroby przez okres co najmniej 6 tygodni), ORR= odsetek odpowiedzi obiektywnych (pacjenci z całkowitą odpowiedzią lub częściową odpowiedzią), OS= całkowity czas przeżycia, PFS- przeżycie bez progresji choroby

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

Irynotekan w skojarzeniu z bewacyzumabem:

W aktywnie kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniano bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekaniem, 5-FU/FA jako leczenie pierwszego rzutu w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do skojarzenia irynotekanu z 5-FU/FA istotnie statystycznie wydłużało całkowity czas przeżycia. Korzyść kliniczna, wyrażona czasem całkowitego przeżycia, była widoczna we wszystkich zdefiniowanych przed rozpoczęciem badania podgrupach pacjentów, w tym wyodrębnionych w oparciu o wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację guza pierwotnego, liczbę zajętych narządów i

czas trwania choroby nowotworowej z przerzutami. Dane dostępne są także w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu. Wyniki skuteczności leczenia uzyskane w badaniu AVF2107g podsumowano w poniższej tabeli.

	AVF2107g	
	Grupa 1 IRYNOTEKAN/ 5-FU/FA + Placebo	Grupa 2 IRYNOTEKAN/ 5-FU/FA + Avastin ^a
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności (CI)	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Ryzyko względne		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 (CI)	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 ramienia kontrolnego.

Dane farmakokinetyczno i farmakodynamiczne

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu I fazy, w grupie 60 pacjentów, z zastosowaniem schematu dawkowania: dawki od 100 do 750 mg/m² pc. podawane w 30-minutowych infuzjach dożylnych powtarzanych co trzy tygodnie, irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji. Średnia wartość klirensu osocznego wynosiła 15 L/h/m², a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss) wynosiła 157

L/m². Średni okres półtrwania w osoczu irynotekanu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w fazie końcowej 14,2 godziny. Metabolit SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 13,8 godzin. Średnie stężenia irynotekanu i SN-38 w surowicy, osiągane pod koniec wlewu zalecanej dawki 350 mg/m² pc., wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (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 jelita grubego z przerzutami, leczonych wg różnych schematów dawkowania i różnymi dawkami leku. Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu trójkompartimentowego były zbliżone do parametrów stwierdzanych w badaniach klinicznych I fazy. We wszystkich badaniach wykazano, że stężenia w surowicy irynotekanu (CPT-11) i jego metabolitu SN-38 zwiększają się proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11 oraz że farmakokinetyki CPT-11 i SN-38 są niezależne od liczby uprzednio podanych cykli chemioterapii 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 leku podanego dożylnie, wydala się w postaci niezmienionej, 33% z kałem (w żółci), a 22% w moczu.

Dwa szlaki metaboliczne odpowiadają każdy za co najmniej 12% podanej dawki leku:

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

W osoczu irynotekan występuje głównie w postaci niezmienionej, następnie w postaci APC, w postaci glukuronidu SN-38 oraz w postaci SN-38. Tylko SN-38 wykazuje istotną aktywność cytotoksyczną. U pacjentów, u których stężenie bilirubiny 1,5 do 3 razy przekracza 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 surowicy porównywalnego ze stężeniem uzyskiwanym u pacjentów chorych na raka z prawidłowymi parametrami czynności wątroby, którym podawano irynotekan w dawce 350 mg/m² pc.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

In vitro wykazano działanie mutagenne irynotekanu i SN-38 w teście aberracji chromosomalnych na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO), jak również *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy. Nie wykazano jednak działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano 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 limfatyczny. U psów obserwowano opóźnioną biegunkę połączoną z zanikiem i ogniskową martwicą błon śluzowych jelit.

U psów obserwowano także łysienie.

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

Irynotekan wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach poniżej dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi. U potomstwa szczurów leczonych irynotekaniem występowały widoczne deformacje zewnętrzne oraz upośledzenie płodności, które nie występowało u osobników bez deformacji morfologicznych. U ciężarnych szczurów obserwowano spadek masy łożyska a u potomstwa spadek przeżywalności płodów oraz wzrost nieprawidłowości w zachowaniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol E 420, kwas mlekowy, kwas solny oraz sodu wodorotlenek E 524 (do uzyskania odpowiedniego pH=3,5), woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Jovadolin nie wolno mieszać z innymi lekami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3. Okres ważności

Okres ważności produktu przechowywanego w nieotwieranych fiolkach wynosi 2 lata.

Produkt rozcieńczony

Produkt po rozcieńczeniu zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C oraz 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile przygotowanie roztworu nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt powinien być zużyty natychmiast. Jeżeli nie jest użyty natychmiast, osoba podająca lek odpowiada za czas i warunki jego przechowywania.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Fiolki produktu leczniczego Jovadolin koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji należy przechowywać w zewnętrznym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki produktu Jovadolin 20 mg/ml

Jedna fiołka z oranżowego szkła (typ I) o pojemności 2 lub 5 ml zamykana korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej fluorożywicą i aluminiowym uszczelnieniem z polipropylenową nakładką w tekturowym pudełku. Fiołka może być zabezpieczona dodatkowo plastikową folią.

Wielkość opakowania:

1 x 2 ml

1 x 5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie leku

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność przygotowując Jovadolin. Rozcieńczanie należy wykonać w warunkach aseptycznych, przez odpowiednio wyszkolony personel i w wyznaczonym do tego miejscu. Należy zachować środki ostrożności, aby uniknąć kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi.

Instrukcja przygotowania roztworu

Jovadolin koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji jest przeznaczony do infuzji dożyłnej tylko po uprzednim rozcieńczeniu w zalecanych rozpuszczalnikach, 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji lub 5% roztworze glukozy do infuzji. Należy aseptycznie pobrać ze szklanej fiołki za pomocą

strzykawki z podziałką, wymaganą ilość preparatu Jovadolin i wstrzyknąć do worka infuzyjnego lub butelki o pojemności 250 ml. Wlew powinien być dokładnie wymieszany ręcznie, ruchem obrotowym. Jeżeli zaobserwowano jakikolwiek osad w fiolkach lub po rozcieńczeniu, produkt należy wyrzucić zgodnie ze standardowymi procedurami dla leków cytotoksycznych.

Roztwór do infuzji po rozcieńczeniu jest klarowny, bezbarwny do jasnożółtego.

Instrukcja bezpiecznego przygotowywania roztworu do infuzji Jovadolin

1. Roztwór należy przygotowywać w komorze ochronnej, używając rękawic i fartucha ochronnego. Jeżeli komora ochronna nie jest dostępna, należy stosować ochronną maskę na twarz oraz okulary ochronne.
2. Otwarte pojemniki, takie jak fiolki i butelki do wlewów dożylnych; zużyte kaniule, strzykawki, cewniki oraz rurki, oraz pozostałości cytostatyku powinny zostać uznane jako szkodliwe odpady i usunięte zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z ODPADAMI SZKODLIWYMI.
3. Postępowanie w przypadku rozlania leku:
 - należy założyć ubranie ochronne;
 - potłuczone szkło należy zebrać i umieścić w pojemniku na ODPADY SZKODLIWE;
 - skażone powierzchnie powinny zostać należycie przemyte dużą ilością zimnej wody;
 - przemyte powierzchnie należy starannie wytrzeć, a materiały użyte do wytarcia należy usunąć tak jak ODPADY SZKODLIWE.
4. W przypadku kontaktu preparatu Jovadolin ze skórą, powierzchnię skóry należy przemyć dużą ilością bieżącej wody, a następnie umyć wodą i mydłem. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi, dokładnie przemyć skażone miejsce wodą. W przypadku jakiegokolwiek uczucia dyskomfortu, należy skontaktować się z lekarzem.
5. W przypadku kontaktu preparatu Jovadolin z okiem, należy przemyć je dokładnie dużą ilością wody i niezwłocznie skontaktować się z okulistą.

Usuwanie pozostałości

Wszystkie materiały i sprzęt wykorzystywany w trakcie przygotowywania irynotekanu do użycia, jego podawania lub mający jakikolwiek kontakt z irynotekanem należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi usuwania substancji cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapeszt, Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) 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