

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu (*Irinotecani hydrochloridum trihydricum*), co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Produkt jest białym i przezroczystym roztworem o pH 3,5 i osmolalności 305 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Xavetta 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, których leczenie ustalonym schematem zawierającym 5-fluorouracyl nie powiodło się.

Xavetta 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.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie dla osób dorosłych. Xavetta, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć i podawać w infuzji do żyły obwodowej lub głównej.

Zalecane dawkowanie

W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych)

Zalecana dawka Xavetta wynosi 350 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej trwającej przez okres 30 do 90 minut co trzy tygodnie (patrz punkt 4.4 oraz 6.6).

W leczeniu skojarzonym (u pacjentów wcześniej nieleczonych)

- Xavetta z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Xavetta w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) zostały ocenione w następującym schemacie (patrz punkt 5.1): Xavetta z 5FU/FA w schemacie co dwa tygodnie. Zalecana dawka produktu leczniczego Xavetta wynosi 180 mg/m² pc. podawana raz na 2 tygodnie w infuzji dożylniej przez 30 do 90 minut, po czym podaje się w infuzji kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

– Xavetta plus cetuksymab

Danych dotyczących dawkowania i sposobu jednoczesnego podawania cetuksymabu należy szukać w informacji o produkcie dla cetuksymabu. Zwykle stosuje się tę samą dawkę irynotekanu, jak podawana w ostatnich cyklach poprzedniego schematu zawierającego irynotekan. Produktu Xavetta nie wolno podać wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu wlewu cetuksymabu.

– Xavetta plus bewacyzumab

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

Modyfikacje dawkowania

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

Na początku kolejnego cyklu infuzji, dawkę Xavetta oraz 5-FU, gdy ma to zastosowanie, należy zmniejszyć w zależności od największego stopnia nasilenia działań niepożądanych obserwowanego podczas poprzedniego cyklu leczenia. Leczenie można opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych związanych z leczeniem.

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

- toksyczność hematologiczna (neutropenia stopnia 4), neutropenia z gorączką (neutropenia stopnia 3-4 i gorączka stopnia 2-4), małopłytkowość i leukopenia (stopnia 4)
- toksyczność niehematologiczna (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 .

Należy powołać się na Charakterystykę Produktu Leczniczego bewacyzumabu w celu modyfikacji dawki bewacyzumabu, gdy podawany jest w skojarzeniu z irynotekaniem/5-FU/FA.

Czas trwania leczenia

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

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Monoterapia

U pacjentów ze stanem sprawności ≤ 2 według 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 Xavetta. U tych pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50 %, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2) i dlatego też ryzyko uszkodzenia układu krwiotwórczego jest większe. A zatem, w tej grupie pacjentów należy wykonywać co tydzień pełne badanie morfologii krwi z rozmazem.

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci

Xavetta nie powinien być stosowany u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono szczególnych badań farmakokinetycznych 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 intensywniejszego nadzoru (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Ciężkie reakcje nadwrażliwości na trójwodny chlorowodorek irynotekanu lub jedną z substancji pomocniczych Xavetta w wywiadzie.
- Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Laktacja (patrz punkt 4.6).
- Stężenie bilirubiny ponad trzykrotnie większe niż górna granica normy (patrz punkt 4.2 i 4.4).
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku.
- Stan sprawności według klasyfikacji WHO > 2 .
- Jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca (patrz punkt 4.5)

Dodatkowe przeciwwskazania dotyczące cetuksymabu lub bewacyzumabu zawarte są w dołączonej do nich informacji o produkcie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Xavetta należy podawać wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej i tylko pod nadzorem lekarza mającego kwalifikacje w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Biorąc pod uwagę rodzaj i częstość zdarzeń niepożądanych, Xavetta należy przepisywać jedynie po analizie spodziewanych korzyści i możliwego ryzyka terapeutycznego w następujących przypadkach:

- u pacjentów z czynnikiem ryzyka, szczególnie tych ze stanem sprawności = 2 według klasyfikacji WHO.
- w nielicznych przypadkach, gdy uważa się, że jest mało prawdopodobne, że pacjenci będą przestrzegać zaleceń dotyczących umiowanego 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 Xavetta stosuje się w monoterapii, jest on zwykle przepisywany w schemacie leczenia co trzy tygodnie. Jednak u pacjentów, u których konieczna jest dokładniejsza obserwacja lub u szczególnie narażonych na ryzyko ciężkiej neutropenii, można rozważyć podawanie leku w schemacie dawkowania co tydzień (patrz punkt 5).

Opóźniona biegunka

Należy poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki po ponad 24 godzinach od podania Xavetta lub w dowolnym momencie przed rozpoczęciem kolejnego cyklu. W monoterapii, pierwszy płynny stolec występował przeciętnie w 5. dniu po podaniu produktu Xavetta. Pacjenci powinni szybko poinformować lekarza o jej wystąpieniu i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

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

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

Zalecane obecnie leczenie przeciwbiegunkowe obejmuje podawanie 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 należy modyfikować. W żadnym przypadku loperamidu nie można stosować dłużej niż przez 48

godzin w tych dawkach, z powodu ryzyka niedrożności porażennej jelit, ani krócej niż przez 12 godzin.

W razie biegunki z ciężką neutropenią (liczba neutrofili <500 komórek/ mm^3), oprócz leczenia przeciwbiegunkowego należy zastosować profilaktycznie antybiotyki o szerokim zakresie działania.

Oprócz antybiotykoterapii, zaleca się– leczenie szpitalne w następujących przypadkach:

- Biegunki z jednocześnie występującą gorączką,
- Ciężkiej biegunki (wymagającej nawodnienia dożylnego),
- 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.

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

Hematologia

Podczas leczenia produktem Xavetta zaleca się wykonywanie co tydzień badania morfologii krwi z rozmazem. Pacjenci powinni zdawać sobie sprawę z ryzyka neutropenii i znaczenia gorączki. Neutropenię z gorączką (temperatura powyżej 38°C i liczba neutrofili ≤ 1000 komórek/ mm^3) należy natychmiast leczyć w warunkach szpitalnych stosując dożylnie antybiotyki o szerokim zakresie działania.

Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, zaleca się zmniejszenie dawki w następnym podaniu (patrz punkt 4.2). U pacjentów z ciężką biegunką ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej jest zwiększone. U pacjentów tych należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem.

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Pacjenci, u których występuje zmniejszona aktywność urydynodifosfo-glukuronylotransferazy (UGT)

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 UGT1A1 zmniejsza się u osób z polimorfizmem UGT1A1*28 lub z wrodzonym niedoborem UGT1A1

(zespół Criglera - Najjara typ 1 i typ 2). Dane z metaanalizy wskazują, że u osób homozygotycznych pod względem alleli UGT1A1*28 występuje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej (stopień III-IV) ze strony irynotekanu podawanego w umiarkowanych lub dużych dawkach ($>150 \text{ mg/m}^2$). Nie można wykluczyć zależności pomiędzy genotypem UGT1A1 i występowaniem biegunki wywołanej stosowaniem irynotekanu.

Przy stosowaniu Xavetta u pacjentów będących homozygotami pod względem polimorfizmu UGT1A1*28, należy podać rutynową dawkę początkową. Jednak opierając się na zależności pomiędzy genotypem a toksycznością hematologiczną, osoby będące homozygotami pod względem UGT1A1*28 należy dokładnie obserwować 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 modyfikacje dawkowania na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie.

Nudności i wymioty

Zaleca się profilaktyczne stosowanie środków przeciwwymiotnych przed każdym podaniem produktu leczniczego Xavetta. Nudności i wymioty były często obserwowane. Pacjentów, u których wystąpią wymioty związane z opóźnioną biegunką, należy jak najszybciej hospitalizować w celu leczenia.

Ostry zespół cholinergiczny

W razie ostrego zespołu cholinergicznego (określanego jako wczesna biegunka oraz różne inne objawy takie, jak: pocenie się, kurczowe bóle brzucha, łzawienie, zwężenie źrenicy i ślinotok) należy, jeśli nie ma klinicznych przeciwwskazań (patrz punkt 4.8), podać podskórnie siarczan atropiny w dawce 0,25 mg. Należy zachować ostrożność podczas podawania siarczanu atropiny pacjentom chorym na astmę. U pacjentów, u których występował wcześniej ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zalecane jest profilaktyczne stosowanie siarczanu atropiny podczas podawania kolejnych dawek produktu Xavetta.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas leczenia irynotekaniem niezbyt często mogą wystąpić śródmiąższowe nacieki w płucach, choroba może być śmiertelna. Czynniki ryzyka prawdopodobnie związane z rozwojem śródmiąższowej choroby płuc obejmują stosowanie leków pneumotoksycznych, radioterapii oraz czynników stymulujących rozwój kolonii (ang.CSF). Pacjentów z czynnikami ryzyka należy przed oraz podczas leczenia irynotekaniem ściśle monitorować, czy nie występują u nich objawy ze strony układu oddechowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z niedrożnością jelita

Dopóki nie ustąpi niedrożność jelit, nie wolno podawać pacjentom produktu leczniczego Xavetta (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Inne

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

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z lekami silnie hamującymi (np. ketokonazol) lub indukującymi (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, dziurawiec) cytochrom CYP3A4, gdyż może to zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.5).

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć interakcji irynotekanu z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Irynotekan wykazuje aktywność antycholinoesterazy, a leki z aktywnością antycholinoesterazy mogą wydłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametonium i usuwać blokadę nerwowo-mięśniową po niedepolaryzujących lekach zwiotczających mięśnie.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) prowadzi do osłabienia działania irynotekanu, metabolitu irynotekanu SN-38 i glukuronidu SN-38 oraz zmniejsza efekt farmakodynamiczny. Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych powodował zmniejszenie AUC SN-38 i glukuronidu SN-38 o 50% lub więcej. Poza indukcją enzymów CYP3A, nasilenie procesu glukuronidacji oraz wydzielania z żółcią może odgrywać rolę w osłabieniu działania irynotekanu oraz jego metabolitów.

Badanie wykazało, że jednoczesne stosowanie ketokonazolu prowadziło do zmniejszenia AUC pochodnej kwasu aminopentanowego (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 inhibitorów cytochromu P-450 3A4 (np. ketokonazol) lub indukujące cytochrom P-450 3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina). Jednoczesne stosowanie irynotekanu z lekami hamującymi lub indukującymi ten szlak metaboliczny może zmieniać metabolizm irynotekanu i powinno być unikane.

W małym badaniu farmakokinetycznym, w którym stosowano jednocześnie irynotekan w dawce 350 mg/m² z dziurawcem (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie o 42% stężenia aktywnego metabolitu SN-38 w osoczu. Dlatego nie należy stosować jednocześnie irynotekanu z dziurawcem (patrz punkt 4.3).

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

Brak jest dowodów, że cetuksymab wpływa na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub *vice versa*.

W jednym badaniu, stężenia irynotekanu były podobne u pacjentów otrzymujących irynotekan/5-FU/FA same oraz w skojarzeniu z bewacyzumabem. Stężenia SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu, były analizowane w podgrupie pacjentów (około 30 pacjentów w badanym ramieniu). Stężenia SN-38 były wyższe średnio o 33% u pacjentów otrzymujących połączenie irynotekan/5-FU/FA z bewacyzumabem w porównaniu do samego połączenia irynotekan/5-FU/FA. Z powodu wysokiej zmienności międzyosobniczej oraz ograniczonej próby, nie jest pewne czy zaobserwowane zwiększenie stężenia SN-38 było spowodowane bewacyzumabem. Wystąpił mały wzrost działań niepożądanych w postaci biegunki i leukopenii. Większe zmniejszanie dawki irynotekanu obserwowano u pacjentów otrzymujących irynotekan/5-FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem. U pacjentów, u których podczas równoczesnego stosowania irynotekanu i bewacyzumabu rozwinie się ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia, należy zmodyfikować dawkę irynotekanu tak, jak to wyszczególniono w punkcie 4.2.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak informacji o stosowaniu irynotekanu u kobiet ciężarnych.

Irynotekan wykazał działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania irynotekanu, nie należy stosować tej substancji podczas ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba, że jest to absolutnie konieczne. W każdym pojedynczym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia i możliwego ryzyka dla płodu.

Kobiety mogące zajść w ciążę

Kobiety mogące zajść w ciążę i mężczyźni w wieku prokreacyjnym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i do 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u człowieka. U zwierząt udokumentowano działania niepożądane irynotekanu na płodność potomka (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Nie wiadomo, czy irynotekan jest wydzielany do mleka ludzkiego. U karmiących samic szczurów, irynotekan znakowany ^{14}C był wydzielany do mleka. Dlatego, z uwagi na potencjalne niebezpieczeństwo działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas stosowania produktu leczniczego Xavetta (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 lub zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania Xavetta, oraz doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn w przypadku wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej odnoszą się do wywołanych tylko przez irynotekan.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są wczesna i opóźniona biegunka, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, łysienie i gorączka bez zakażenia.

Działania toksyczne ograniczające wielkość stosowanej dawki oraz ciężkie działania niepożądane wymagające natychmiastowej pomocy medycznej obejmują: wczesną i opóźnioną biegunkę, która może być ciężka i oporna na leczenie, neutropenię, nudności i (lub) wymioty oraz trudności w oddychaniu.

Częstość występowania działań niepożądanych klasyfikuje się według następujących kategorii:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\,000$, nie znana (dostępne dane nie pozwalają na ocenę)

Poniższe działania niepożądane, uważane za mające możliwy lub prawdopodobny związek z podawaniem irynotekanu obserwowano w grupie 765 pacjentów leczonych zalecaną dawką 350 mg/m² pc. w monoterapii, oraz w grupie 145 pacjentów leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5-FU/FA w schemacie co dwa tygodnie, w zalecanej dawce 180 mg/m² pc.

Zaburzenia serca

Rzadko:

Obserwowano nadciśnienie podczas infuzji lub po infuzji.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym wielkość dawki. Neutropenia była przemijająca i nie kumulowała się; średni czas (mediana czasu) do wystąpienia nadiru wynosił 8 dni, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

Bardzo często:

W monoterapii:

Neutropenię obserwowano u 78,7% pacjentów i była ona ciężka z liczbą neutrofili < 500 komórek/mm³ u 22,6% pacjentów. W ocenianych cyklach, 8% miało liczbę neutrofili poniżej 1000 komórek/mm³, w tym 7,6% z mniejszą niż 500 komórek/mm³. Całkowite ustąpienie neutropenii osiągane było zwykle do 22 dnia.

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

W leczeniu skojarzonym:

Neutropenię obserwowano u 82,5% pacjentów i była ona ciężka z liczbą neutrofili <500 komórek/ mm^3) u 9,8% pacjentów.

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

Całkowite ustąpienie neutropenii następowało zwykle w ciągu 7 do 8 dni.

Niedokrwistość obserwowano u 97,2% pacjentów (w tym u 2,1% stężenie hemoglobiny wynosiło <8 g/dl).

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

Często:

W monoterapii:

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

Małopłytkowość ($<100\ 000$ komórek/ mm^3) odnotowano u 7,4 % pacjentów i w 1,8 % cykli, z czego 0,9 % z liczbą płytek krwi $\leq 50\ 000$ komórek/ mm^3 w 0,2% cykli. Prawie u wszystkich pacjentów małopłytkowość ustąpiła do 22 dni.

Zakażenia wystąpiły u około 10,3 % pacjentów (2,5 % cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 5,3 % pacjentów (1,1% cykli); w dwóch przypadkach zakończyły się zgonem.

W leczeniu skojarzonym:

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

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

Bardzo rzadko:

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano jeden przypadek małopłytkowości obwodowej z przeciwciałami przeciwpłytkowymi.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo rzadko:

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowywano bardzo rzadkie przypadki przemijających zaburzeń mowy związanych z infuzjami irynotekanu.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często:

Podczas leczenia irynotekanem niezbyt często odnotowywano śródmiąższowe zapalenie płuc w postaci nacieków płucnych, które jednak bywało śmiertelne.

Obserwowano wczesne objawy takie, jak duszność (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Opóźniona biegunka

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

Bardzo często:

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

W leczeniu skojarzonym: Ciężka biegunka występowała u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących leczenia biegunki. W ocenianych cyklach, 3,9% miało ciężką biegunkę.

Niezbyt często:

Odnotowano odosobnione przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelit, przy czym jeden z nich potwierdzono bakteriologicznie (*Clostridium difficile*).

Nudności i wymioty

Bardzo często:

W monoterapii: Nudności i wymioty (ciężkie u około 10 % pacjentów leczonych środkami przeciwwymiotnymi)

Często:

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

Odwodnienie

Często:

Odnotowywano epizody odwodnienia często związane z biegunką i (lub) wymiotami.

Niezbyt często:

U pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami obserwowano nieczęste przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia (co może objawiać się zawrotami głowy) i (lub) niewydolności sercowo-krażeniowej.

Rzadko:

Odnotowano rzadkie przypadki hipokaliemii i hiponatremii najczęściej związane z biegunką i wymiotami.

Inne zaburzenia układu

Często:

pokarmowego

Obserwowano zaparcia związane z przyjmowaniem irynotekanu i (lub) loperamidu, z podziałem między:

- *monoterapię*: u <10 % pacjentów
- *leczenie skojarzone*: u 3,4 % pacjentów.

Niezbyt często:

Opisywano nieczęste przypadki niedrożności jelit, niedrożności porażennej jelita lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Rzadko:

Stwierdzano rzadkie przypadki zapalenia okrężnicy, w tym zapalenie kątnicy, niedokrwiennie i wrzodziejące zapalenie okrężnicy. Odnotowano rzadkie przypadki perforacji jelita. Inne łagodne działania to: anoreksja, bóle brzucha i zapalenie błony śluzowej. Rzadkie objawowe lub bezobjawowe przypadki zapalenia trzustki wiązano z leczeniem irynotekaniem.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często:

W *monoterapii*, u 7,3 % pacjentów obserwowano przejściowe i łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często

Łysienie występowało bardzo często i było przemijające.

Niezbyt często:

Zanotowano łagodne odczyny skórne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko:

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często:

Nieczęste przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności sercowo-krążeniowej obserwowano u pacjentów, u których wystąpiła posocznica.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ostry zespół cholinergiczny

Często:

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

Gorączka

Bardzo często:

Gorączka bez zakażenia oraz bez towarzyszącej jej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów leczonych w monoterapii oraz u 6,2% pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu.

Astenia

Często:

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

Odczyn w miejscu podania

Niezbyt często:

Opisywano łagodne odczyny w miejscu infuzji.

Zaburzenia układu odpornościowego

Niezbyt często:

Opisywano łagodne odczyny alergiczne.

Rzadko:

Opisywano reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne.

Zaburzenia wątroby i pęcherzyka żółciowego

Bardzo często:

W leczeniu skojarzonym, przemijający wzrost zarówno aktywności (stopnia 1 i 2) SGPT/ALT, SGOT/AST jak i fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy obserwowano odpowiednio u 15 %, 11 %, 11 % i 10 % pacjentów bez przerzutów do wątroby.

Często:

W monoterapii:

Przemijający i łagodny do umiarkowanego wzrost zarówno aktywności transaminaz jak i fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy obserwowano odpowiednio u 9,2 %, 8,1 % i 1,8 % pacjentów bez progresywnych przerzutów do wątroby.

W leczeniu skojarzonym, przemijające stężenie bilirubiny (stopień 3) w surowicy obserwowano odpowiednio u 1 % pacjentów (nie obserwowano przemijającego zwiększenia 4 stopnia stężenia bilirubiny w surowicy).

Bardzo rzadko:

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

Brak jest dowodów, że jednoczesne leczenie cetuksymabem wpływa na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub *vice versa*. W połączeniu z cetuksymabem, dodatkowo opisywane działania niepożądane były spodziewanymi działaniami cetuksymabu (takie, jak wysypka typu trądzikowego u 88 % pacjentów). Dlatego też, dodatkowych informacji należy również szukać w informacji o produkcie dla cetuksymabu. W celu uzyskania informacji dotyczących działań niepożądanych w leczeniu skojarzonym z bewacyzumabem należy zapoznać się z informacją o produkcie dla bewacyzumabu.

4.9 Przedawkowanie

Opisano przypadki przedawkowania po dawkach do około 2 razy większych od zalecanej dawki leczniczej, co może być śmiertelne. Najważniejszymi opisywanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znane antidotum dla irynotekanu. Należy zastosować maksymalne postępowanie podtrzymujące podstawowe czynności życiowe, aby zapobiec odwodnieniu wskutek biegunki oraz leczyć wszelkie powikłania zakaźne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna

Lek cytostatyczny inhibitor topoizomerazy I

Kod ATC: L01XX19

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksyloesterazę do SN-38, o znacznie większej aktywności niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i silniejszym działaniu cytotoksycznym wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN-38 indukuje uszkodzenia jednoniciowych odcinków DNA, blokując widelki replikacyjne DNA i

odpowiedzialne za cytotoksyczność. Działanie cytotoksyczne było zależne od czasu i specyficzne dla fazy S.

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

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

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

Dane kliniczne

W monoterapii:

Badania kliniczne fazy II/III, z 3 tygodniowym schematem leczenia przeprowadzono u ponad 980 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, u których wcześniejsza terapia 5-FU okazała się nieskuteczna. Skuteczność irynotekanu oceniano w grupie 765 pacjentów z udokumentowaną na początku badania progresją po 5-FU.

Badania fazy III	Xavetta vs optymalne leczenie objawowe (ang.BSC)			Xavetta vs 5-fluorouracyl (5-FU)		
	Xavetta	leczenie objawowe	wartość p	Xavetta	5-FU	wartość p
Liczba pacjentów	183	90		127	129	
Przeżycie bez progresji choroby (%) po 6 miesiącach	nie dotyczy	nie dotyczy		33,5	26,7	0,03
Przeżycie po 12 miesiącach (%)	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Mediana przeżycia (miesiące)	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351

W badaniach II fazy, przeprowadzonych w grupie 455 pacjentów leczonych w 3 tygodniowym schemacie, przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach leczenia wynosiło 30%, a mediana czasu przeżycia - 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 tygodni.

Dodatkowo przeprowadzono nieporównawcze badania II fazy u 304 pacjentów z zastosowaniem tygodniowego schematu leczenia w infuzji dożylną trwającą 90 minut w dawce 125 mg/m² przez 4 kolejne tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy w podawaniu leku. W badaniach tych mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wynosiła 17 tygodni a mediana czasu przeżycia - 10 miesięcy. Podobny profil bezpieczeństwa obserwowano podczas zastosowania tygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów przy dawce

początkowej 125 mg/m², w porównaniu z 3 tygodniowym schematem leczenia. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 11 dni.

W leczeniu skojarzonym:

Badanie kliniczne III fazy przeprowadzono w grupie wcześniej nieleczonych 385 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami leczonych w dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub tygodniowym schemacie. W schemacie dwutygodniowym podawano w 1. dniu irynotekan w dawce 180 mg/m² raz na dwa tygodnie, następnie kwas folinowy (200 mg/m² w dwugodzinnym wlewie dożylnym) i 5-fluorouracyl (400 mg/m² w szybkim wlewie dożylnym (bolus), następnie w dawce 600 mg/m² w 22-godzinnej infuzji dożylniej). W 2. dniu podaje się kwas folinowy i 5-fluorouracyl w tych samych dawkach oraz tym samym schemacie dawkowania. W schemacie tygodniowym, przez 6 tygodni podawano irynotekan w dawce 80 mg/m², następnie kwas folinowy (500 mg/m² w dwugodzinnym wlewie dożylnym) oraz później 5-fluorouracyl (2300 mg/m² w 24-godzinnym wlewie dożylnym).

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

	Leczenie skojarzone (n = 198)		Schemat jednotygodniowy (n = 50)		Schemat dwutygodniowy (n = 148)	
	Irynotekan + 5- FU/FA	5-FU/FA	Irynotekan + 5- FU/FA	5-FU/FA	Irynotekan + 5- FU/FA	5-FU/FA
Odsetek odpowiedzi (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Wartość p	< 0,001		0,045		0,005	
Mediana czasu do progresji (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Wartość p	<0,001		NS		0,001	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Wartość p	NS		0,043		NS	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie i stabilizacji (	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6

miesiące)						
Wartość p	< 0,001		NS		0,003	
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Wartość p	0,0014		NS		<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	
* dla populacji pacjentów uwzględnionych w protokole; 5-FU = 5-fluorouracyl; FA = kwas folinowy; NS = nieistotne statystycznie						

W tygodniowym schemacie dawkowania, częstość ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekanem w połączeniu z 5-FU/FA oraz 25,6% u pacjentów leczonych 5-FU/FA w monoterapii. Częstość występowania ciężkiej neutropenii (liczba neutrofili <500 komórek/mm³) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekanem w połączeniu z 5-FU/FA i 2,4% u pacjentów leczonych 5-FU/FA w monoterapii.

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

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

W połączeniu z cetuksymabem:

Skuteczność skojarzenia cetuksymabu z irynotekanem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Łącznie terapię skojarzoną otrzymało 356 pacjentów z przerzutami raka okrężnicy/odbytnicy z ekspresją receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR), u których wcześniejsze leczenie cytotoksyczne zawierające irynotekan zakończyło się niepowodzeniem i których ocena w skali sprawności Karnofsky'ego nie była niższa niż 60%, ale u większości ocena w skali sprawności Karnofsky'ego wynosiła $\geq 80\%$.

Badanie EMR 62 202-007, z randomizacją, które porównało jednoczesne stosowanie cetuksymabu i irynotekanu (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów).

Badanie IMCL CP02-9923 otwarte badanie kliniczne z jednym ramieniem oceniało leczenie skojarzone grupy 138 pacjentów.

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

Badanie	N	ORR		DCR		PFS (miesiące)		OS (miesiące)	
		N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	Mediana	95% CI	Mediana	95% CI
Cetuksymab + irynotekan									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
Cetuksymab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1
CI = przedział ufności, DCR = odsetek kontroli choroby (pacjenci z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą przez co najmniej 6 tygodni), ORR = obiektywny odsetek odpowiedzi (pacjenci z całkowitą 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 obiektywnego odsetka odpowiedzi (ang. ORR), odsetka kontroli choroby (ang. DCR) oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. PFS). W badaniu z randomizacją nie wykazano wpływu na całkowite przeżycie (ryzyko względne 0,91, p=0,48).

W połączeniu z bewacyzumabem:

W badaniu klinicznym III fazy z randomizacją prowadzonym metoda podwójnie ślepej próby, aktywnie kontrolowanym 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 połączenia irynotekan/5-FU/FA spowodowało statystycznie znaczne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Korzyść kliniczna mierzona jako czas całkowitego przeżycia, była widoczna we wszystkich zdefiniowanych przed rozpoczęciem badania podgrupach pacjentów, w tym wyodrębnionych w oparciu o wiek, płeć, stan sprawności, lokalizację guza pierwotnego, liczbę zajętych narządów i czas trwania choroby nowotworowej z przerzutami. Należy szukać informacji także w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu.

Wyniki skuteczności badania AVF2107g podsumowano w poniższej tabeli.

	Ramię Irynotekan/5-FU/FA/placebo	Ramię Irynotekan/5-FU/FA/bewacyzumab ^a
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
<i>Mediana czasu (miesiące)</i>	15,6	20,3
<i>95% przedział ufności</i>	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<i>Wskaźnik ryzyka^b</i>		0,660
<i>Wartość p</i>		0,00004
Czas przeżycia bez progresji choroby		
<i>Mediana czasu (miesiące)</i>	6,2	10,6
<i>Wskaźnik ryzyka^b</i>		0,54
<i>Wartość p</i>		<0,0001
Całkowity odsetek odpowiedzi		
<i>Odsetek (%)</i>	34,8	44,8
<i>95% przedział ufności</i>	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<i>Wartość p</i>		0,0036
Czas trwania odpowiedzi		
<i>Mediana czasu (miesiące)</i>	7,1	10,4
<i>25–75 percentyl (miesiące)</i>	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0
^a 5 mg/kg co 2 tygodnie; ^b W stosunku do ramienia kontrolnego.		

Dane farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U 60 pacjentów, w badaniu I fazy z zastosowaniem schematu dawkowania od 100 do 750 mg/m² w 30-minutowych wlewach dożylnych 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 (V_{ss}) wynosiła 157 l/m². Średni okres półtrwania irynotekanu w osoczu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w fazie końcowej 14,2 godziny. Czynny metabolit SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 13,8 godziny. Średnie stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu, pod koniec wlewu zalecanej dawki 350 mg/m², wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie pola powierzchni pod krzywą (ang. AUC) odpowiednio 34 µg*h/ml i 451 ng*h/ml. Dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono w badaniach klinicznych II fazy u 148 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, leczonych wg różnych schematów dawkowania i różnymi dawkami leku. Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu trójprzedziałowego były zbliżone do parametrów obserwowanych w badaniach klinicznych I fazy. Wszystkie badania wykazały, że dostępność biologiczna irynotekanu i SN-38 zwiększa się proporcjonalnie do podanej dawki irynotekanu; ich farmakokinetyki są niezależne od liczby poprzednich cykli oraz od schematu podawania.

W warunkach *in vitro*, wiązanie irynotekanu i SN-38 z białkami osocza wynosiło odpowiednio około 30-68% i 95%.

Badania wyważania masowego i metabolizmu z zastosowaniem leku znakowanego ¹⁴C wykazały, że ponad 50% dawki irynotekanu podanego dożylnie wydala się w postaci niezmienionej, 33% z kałem głównie w żółci i 22% z moczem.

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

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

W osoczu irynotekan występuje głównie w postaci niezmienionej, następnie w APC, w glukuronidzie SN-38 oraz SN-38. Tylko SN-38 wykazuje istotną aktywność cytotoksyczną. APC nie wykazuje, a NPC wykazuje jedynie nieznaczną aktywność cytotoksyczną.

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 do 3 razy większe od górnego poziomu normy, klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40%. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m² 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym irynotekanu przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne obejmowały układy krwiotwórczy i chłonny. U psów obserwowano opóźnioną biegunkę połączoną z zanikiem i ogniskową martwicą błony śluzowej jelita. U psów obserwowano także łysienie. Nasilenie wymienionych objawów zależało od dawki i były przemijające.

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

U szczurów, którym podawano lek raz w tygodniu przez 13 tygodni w maksymalnej dawce 150 mg/m² (co stanowi mniej niż połowę zalecanej dawki dla ludzi), nie stwierdzono nowotworów związanych z podawaniem leku po 91-tygodniach od zakończenia leczenia.

Irynotekan teratogeny u szczurów i królików w dawkach mniejszych niż dawka terapeutyczna dla ludzi. U szczurów, młode z wadami morfologicznymi, będące potomstwem osobników, którym podawano lek, wykazały zmniejszoną płodność. Nie zaobserwowano tego u młodych morfologicznie prawidłowych. Ciężarne samice szczurów miały mniejszą masę łożyska i ich potomstwo zmniejszoną żywotność płodową i częste nieprawidłowości w zachowaniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)

Kwas mlekowy (E270)

Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH) (E524)

Woda do wstrzykiwań

1 ml Xavetta, 20mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 0,9-1,8 mg sodu.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Xavetta 20mg/ml jest zgodny z 0,9 % roztworem NaCl i 5 % roztworem glukozy.

Nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 30 miesięcy

Po rozcieńczeniu: Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową z 0,9 % roztworem NaCl i 5 % roztworem glukozy w temperaturze 15-25°C przez 12 godzin lub w temperaturze 2-8°C przez 48 godzin, chroniąc od światła.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania produktu odpowiedzialny jest użytkownik i czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba, że rozcieńczenia miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach pełnej aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Braźowe, szklane fiolki o pojemności 2 ml, 6 ml i 20 ml, zawierające 2 ml, 5 ml i 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Fiolki są zamknięte korkami z gumy bromobutyłowej.

Pakiety 5 i 10 kartonowych pudełek zawierających 1 fiolkę z 2 ml roztworu.

Pakiety 5 i 10 kartonowych pudełek zawierających 1 fiolkę z 5 ml roztworu.

Pakiety 5 i 10 kartonowych pudełek zawierających 1 fiolkę z 15 ml roztworu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Xavetta jest lekiem cytotoksycznym. Zatem należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpiecznego posługiwania się/ usuwania środków cytotoksycznych.

Tak, jak w przypadku innych środków przeciwnowotworowych należy zachować ostrożność przygotowując/ posługując się Xavetta. Wymaga się używania okularów ochronnych, maski i rękawic. W przypadku kontaktu ze skórą koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Xavetta lub samego roztworu, należy natychmiast dokładnie umyć miejsce kontaktu wodą i

mydłem. W przypadku kontaktu koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji Xavetta lub roztworu do infuzji z błoną śluzową, należy natychmiast przemyć wodą.

Przygotowanie do podania w infuzji dożylniej

Roztwór Xavetta należy przygotować w warunkach pełnej aseptyki (patrz punkt 6.3).

W warunkach pełnej aseptyki pobrać wymaganą ilość Xavetta, 20mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z fiolki, za pomocą wyskalowanej strzykawki i wstrzyknąć ją do worka lub butli infuzyjnej o pojemności 250 ml zawierających 0,9 % roztwór chlorku sodu lub 5 % roztwór glukozy. Znajdujący się w pojemniku płyn do infuzji należy następnie dokładnie wymieszać ręcznie, ruchem obrotowym. W przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek osadu wewnątrz fiolek lub po rozcieńczeniu, produkt należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami dla leków cytotoksycznych.

Usuwanie

Pozostałości produktu lub odpady muszą być usunięte w sposób zgodny ze standardowymi procedurami szpitalnymi dotyczącymi środków cytotoksycznych i lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabuk Poland Sp. zo.o.
z siedzibą w Warszawie
ul. Capri 2/77
02-762 Warszawa

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