

CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irinotesin, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego, co odpowiada 17,33 mg/ml irynotekanu. Każda 2 ml, 5 ml lub 25 ml fiolka produktu Irinotesin zawiera odpowiednio 40 mg, 100 mg lub 500 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Substancje pomocnicze:

Sorbitol

Sód

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzenia roztworu do wlewów dożylnych:

Roztwór klarowny, bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irinotesin jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem 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.

Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR), po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan.

Irynotekan 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 do stosowania u dorosłych. Po rozcieńczeniu, sporządzony roztwór do infuzji Irinotesin należy podać do żyły obwodowej lub głównej.

Zalecane dawkowanie

W monoterapii (u wcześniej leczonych pacjentów)

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

W leczeniu skojarzonym (u wcześniej nieleczonych pacjentów)

Bezpieczeństwo i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) zostały określone w następującym schemacie dawkowania (patrz punkt 5.1): Irinotekan z 5FU/FA w schemacie co 2 tygodnie.

Zalecana dawka irynotekanu chlorowodoru trójwodnego wynosi 180 mg/m², podawana raz co 2 tygodnie w infuzji dożylniej przez 30 do 90 minut, po którym podaje się w infuzji dożylniej kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Dawkowanie i sposób podawania dla jednoczesnego stosowania cetuksymabu, znajdują się w informacji o tym produkcie leczniczym.

Zwykle, stosuje się tę samą dawkę irynotekanu jak podawana w ostatnich cyklach poprzedniego schematu zawierającego irynotekan. Irinotekanu nie wolno podawać wcześniej niż jedną godzinę po zakończeniu wlewu cetuksymabu.

Dawkowanie i sposób podawania bewacyzumabu, znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Modyfikacja dawkowania

Irinotekin należy podawać po zmniejszeniu 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 ze stosowanym leczeniem.

Na początku kolejnego wlewu dożylnego dawka produktu leczniczego Irinotekin oraz jeśli jest stosowany, 5FU, może być zmniejszona w zależności od największego nasilenia działań niepożądanych obserwowanych w trakcie poprzedniego wlewu. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni w celu ustąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Dawkę irynotekanu chlorowodoru trójwodnego i (lub) 5FU, jeśli jest stosowany, należy zmniejszyć o 15 do 20% w przypadku wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- toksyczność hematologiczna [neutropenia stopnia 4, neutropenia z gorączką (neutropenia stopnia 3-4 i gorączka stopnia 2-4), trombocytopenia i leukopenia (stopień 4)],
- toksyczność niehematologiczna (stopień 3-4).

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki cetuksymabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem muszą wynikać z informacji o tym produkcie leczniczym.

Odniesić się należy do Charakterystyki Produktu Leczniczego bewacyzumabu dla modyfikacji dawki bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem/5FU/FA .

Czas trwania leczenia:

Leczenie irynotekaniem należy kontynuować do momentu wystąpienia obiektywnie stwierdzonej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W monoterapii: Stężenie bilirubiny we krwi (do 3-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) u pacjentów w stanie sprawności ≤ 2 , powinno warunkować dawkę początkową Irinotekin. U tych pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50%, klirens irynotekanu zmniejsza się (patrz punkt 5.2) i dlatego też ryzyko uszkodzenia układu krwiotwórczego jest

zwiększone. W tej grupie pacjentów należy wykonywać co tydzień pełne badanie morfologii krwi obwodowej z rozmazem.

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 raza większe niż górna granica normy (GGN), 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 (GGN), zalecana dawka irynotekanu chlorowodoru trójwodoru wynosi 200 mg/ m² pc.
- Pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż 3-krotna wartość górnej granicy normy (GGN) nie należy leczyć irynotekanem (patrz punkt 4.3 i 4.4).

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie zaleca się stosowania chlorowodoru irynotekanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ badania kliniczne w tej grupie pacjentów nie zostały przeprowadzone (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże z powodu częściej występującego zmniejszenia czynności biologicznych w tej grupie pacjentów, dawkę produktu leczniczego należy dobierać ostrożnie. Pacjenci w tej grupie wymagają bardziej intensywnej kontroli lekarskiej (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Irinotesin nie powinien być stosowany u dzieci.

Sposób podawania

Irinotesin jest lekiem cytotoksycznym, w celu uzyskania informacji na temat rozcieńczania i specjalnych środków ostrożności dotyczących usuwania produktu leczniczego i przygotowania produktu leczniczego do stosowania patrz punkt 6.6.

Irinotesin nie powinien być podawany we wstrzyknięciu dożylnym (bolus), ani jako infuzja dożylna trwająca krócej niż 30 minut lub dłużej niż 90 minut.

Czas trwania leczenia

Leczenie irynotekanem należy kontynuować do momentu wystąpienia obiektywnie stwierdzonej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekła zapalna choroba jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Ciężka nadwrażliwość na irynotekanu chlorowodorek trójwodoru lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie.
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Stężenie bilirubiny w surowicy ponad 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy (GGN) (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku.
- Stan sprawności wg klasyfikacji WHO > 2.
- Jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca (patrz punkt 4.5).
- W przypadku 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

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

Ze względu na rodzaj i częstość powodowanych działań niepożądanych, produkt leczniczy Irinotesin należy stosować wyłącznie w następujących przypadkach, gdy spodziewana korzyść z jego zastosowania przewyższa możliwe ryzyko terapeutyczne:

- u pacjentów z występującymi czynnikami ryzyka, zwłaszcza znajdujących się w stanie sprawności=2 wg klasyfikacji WHO,
- w nielicznych przypadkach, gdy jest mało prawdopodobne przestrzeganie przez pacjentów zaleceń związanych z obserwacją i leczeniem objawów niepożądanych terapii (konieczność natychmiastowego i przedłużonego leczenia przeciwbiegunkowego połączonego z intensywnym uzupełnianiem płynów w przypadku wystąpienia opóźnionej biegunki). Zaleca się umieszczenie tych pacjentów w szpitalu w celu objęcia ich ścisłą obserwacją.

Gdy produkt leczniczy Irinotesin stosuje się w monoterapii, jest on zwykle przepisywany w schemacie dawkowania co 3 tygodnie. Jednakże 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 5.1).

Opóźniona biegunka

Należy uświadomić pacjentów o możliwości wystąpienia opóźnionej biegunki, która może wystąpić po upływie ponad 24 godzin po podaniu irynotekanu lub w dowolnym momencie przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii. W przypadku monoterapii, średni czas (mediana) do wystąpienia pierwszego płynnego stolca przypadał w piątym dniu po podaniu irynotekanu chlorowodoru trójwodnego w infuzji dożylniej. Pacjenci powinni szybko poinformować lekarza prowadzącego o wystąpieniu biegunki i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki należą osoby po uprzedniej radioterapii okolic brzucha/miednicy, pacjenci z początkową nasiloną leukocytozą i będący w stanie sprawności ≥ 2 oraz kobiety. Niewłaściwie leczona biegunka może stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza, jeśli u pacjenta jednocześnie występuje neutropenia.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca, pacjent powinien rozpocząć picie dużych ilości płynów zawierających elektrolity i natychmiast zastosować odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. To leczenie przeciwbiegunkowe powinien przepisać oddział, w którym irynotekanu chlorowodorek trójwodny jest podawany. Po wypisaniu ze szpitala, pacjent powinien zaopatrzyć się w przepisane leki tak, aby móc rozpocząć leczenie biegunki zaraz po jej wystąpieniu. Ponadto pacjent powinien zawsze informować o wystąpieniu biegunki lekarza prowadzącego lub oddział podający mu irynotekanu chlorowodorek trójwodny.

Obecnie zalecane leczenie przeciwbiegunkowe składa się z podawania dużych dawek loperamidu (pierwsza dawka 4 mg, a następne dawki 2 mg podawane co 2 godziny). Takie leczenie należy kontynuować przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego płynnego stolca i nie należy go modyfikować. W żadnym przypadku loperamid nie powinien być jednak stosowany dłużej niż przez 48 kolejnych godzin, z powodu niebezpieczeństwa wystąpienia niedrożności porażennej jelit, ani też przez okres krótszy niż 12 godzin.

W przypadkach, gdy występuje biegunka i ciężka neutropenia (liczba neutrofili $< 500/\text{mm}^3$), oprócz leczenia przeciwbiegunkowego, profilaktycznie należy podać antybiotyk o szerokim spektrum działania.

Oprócz leczenia antybiotykami, leczenie szpitalne biegunki zaleca się w następujących przypadkach:

- biegunka związana z gorączką,

- ciężka biegunka (wymagająca dożylnego nawodnienia),
- biegunka utrzymująca się ponad 48 godzin po rozpoczęciu leczenia dużymi dawkami loperamidu.

Nie należy podawać loperamidu profilaktycznie, nawet u tych pacjentów, u których opóźnione biegunki występowały w czasie poprzednich cykli terapii.

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

Hematologia

W czasie leczenia irynotekaniem zalecane jest wykonywanie co tydzień kontrolnych badań morfologii krwi obwodowej z rozmazem. Pacjenci powinni zdawać sobie sprawę z ryzyka wystąpienia neutropenii i znaczenia gorączki. Neutropenię z gorączką (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ i liczba neutrofilii ≤ 1000 komórek/ mm^3) należy niezwłocznie leczyć w warunkach szpitalnych podawanymi dożylnie antybiotykami o szerokim spektrum działania.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego w kolejnym cyklu chemioterapii (patrz punkt 4.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

Badania parametrów czynności wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem terapii.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy większym niż górna granica normy (GGN) należy co tydzień przeprowadzać pełne badanie morfologii krwi obwodowej z rozmazem, ponieważ u tych pacjentów klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), stąd też ryzyko uszkodzenia układu krwiotwórczego jest większe w tej grupie. Nie należy podawać irynotekanu pacjentom, u których stężenie bilirubiny jest ponad 3 razy wyższe niż górna granica normy (GGN) (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty

Profilaktyczne stosowanie środków przeciwwymiotnych zaleca się przed każdym podaniem irynotekanu. Nudności i wymioty były często zgłaszane. 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 wystąpienie wczesnej biegunki oraz innych objawów takich, jak pocenie się, skurcze brzucha, łzawienie, zwężenie źrenic i ślinienie) należy podać siarczan atropiny (podskórnie w dawce 0,25 mg), jeśli nie ma klinicznych przeciwwskazań (patrz punkt 4.8). 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 irynotekanu.

Zaburzenia układu oddechowego

W trakcie stosowania irynotekanu niezbyt często obserwowano występowanie śródmiąższowej choroby płuc w postaci nacieków w płucach. Śródmiąższowa choroba płuc może spowodować zgon. Czynniki ryzyka prawdopodobnie związane z rozwojem śródmiąższowej choroby płuc obejmują stosowanie leków toksycznych dla płuc, radioterapii i czynników stymulujących rozwój kolonii (ang.

CSF). Pacjentów z czynnikami ryzyka należy ściśle monitorować, czy nie występują u nich objawy ze strony układu oddechowego przed i podczas stosowania irynotekanu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na częstsze występowanie zaburzeń funkcji biologicznych, a zwłaszcza czynności wątroby, należy zachować ostrożność dobierając wielkość dawki leku Irinotesin w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z niedrożnością jelit

Nie wolno podawać pacjentom produktu leczniczego Irinotesin 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).

Inne

Ponieważ Irinotesin zawiera sorbitol, nie należy stosować go u pacjentów z wrodzoną nietolerancją fruktozy.

Obserwowano niezbyt częste przypadki niewydolności nerek, niedociśnienie lub niewydolność krążenia u pacjentów z objawami odwodnienia wskutek biegunki i (lub) wymiotów, lub posocznicy.

Skuteczna antykoncepcja musi być stosowana w trakcie i co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne podawanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, metabolit irynotekanu SN-38 i glukuronid SN-38 oraz zmniejszenia działania farmakodynamicznego. Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych został odzwierciedlony w zmniejszeniu o 50% lub więcej AUC SN-38 i glukuronidu SN-38. Dodatkowo, oprócz indukcji enzymów cytochromu P450 3A, zwiększona glukuronidacja oraz zwiększone wydalenie z żółcią mogą odgrywać rolę w zmniejszeniu ekspozycji na irynotekan oraz jego metabolity.

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie leki, o których wiadomo, że hamują (np. ketokonazol) lub indukują (np. ryfampicyna, karbamazepina lub fenytoina) metabolizm leków przez cytochrom P450 3A4. Jednoczesne podawanie irynotekanu z inhibitorami/induktorami tego szlaku metabolicznego może zmieniać metabolizm irynotekanu i dlatego powinno być unikane (patrz punkt 4.4).

W małym badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym irynotekan w dawce 350 mg/m² stosowano jednocześnie z dziurawcem (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu, SN-38, o 42% w osoczu. Dziurawiec powoduje zmniejszenie stężenia SN-38 w osoczu. W związku z tym, nie należy podawać dziurawca jednocześnie z irynotekaniem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schemacie leczenia skojarzonego, nie zmienia farmakokinetyki irynotekanu.

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

W jednym badaniu, stężenia irynotekanu były podobne u pacjentów otrzymujących sam irynotekan/5FU/FA i w skojarzeniu z bewacyzumabem. Stężenia SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu, były analizowane w podgrupie pacjentów (w przybliżeniu 30 pacjentów w ramieniu leczenia).

Stężenia SN-38 były średnio 33% wyższe u pacjentów otrzymujących połączenie irynotekan/5FU/FA z bewacyzumabem w porównaniu do otrzymujących tylko irynotekan/5FU/FA. Z powodu dużej zmienności międzyosobniczej i ograniczoną próbę, nie jest pewne czy obserwowane zwiększenie stężenia SN-38 jest spowodowane przez bewacyzumab. Występował niewielki wzrost liczby działań niepożądanych w postaci biegunki i leukopenii. Zgłoszono więcej zmniejszeń dawki irynotekanu u pacjentów otrzymujących irynotekan/5FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem.

U pacjentów, u których rozwinęła się ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia z powodu stosowania połączenia bewacyzumabu i irynotekanu należy zmodyfikować dawkę irynotekanu, tak jak to wyszczególniono w punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak informacji o stosowaniu irynotekanu u kobiet ciężarnych. Irynotekan wykazywał działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne u królików i szczurów. Dlatego produktu Irinotesin nie wolno stosować podczas 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 niezwłocznego powiadomienia lekarza prowadzącego o zajściu w ciążę (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Konieczne jest stosowanie środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym, a także przez pacjentów mężczyzn, podczas leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Laktacja

U karmiących mlekiem samic szczurów, znakowany ¹⁴C irynotekan był wykrywany w mleku. Nie wiadomo czy irynotekan jest wydzielany do mleka ludzkiego. Dlatego, z powodu potencjalnego niebezpieczeństwa wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, karmienie piersią musi być przerwane podczas leczenia irynotekaniem (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w ciągu 24 godzin po podaniu irynotekanu oraz doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn w razie wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Wymienione w tym punkcie działania niepożądane odnoszą się do irynotekanu. Nie ma dowodu, że cetuksymab wpływa na profil bezpieczeństwa irynotekanu i *vice versa*.

W leczeniu skojarzonym z cetuksymabem, dodatkowe zgłaszane działania niepożądane były spodziewanymi w związku z przyjmowaniem cetuksymabu (takie jak wysypka trądzikopodobna, 88%). Dlatego też należy również odnieść się do informacji o produkcie leczniczym cetuksymab.

W celu uzyskania informacji o działaniach niepożądanych w leczeniu skojarzonym z bewacyzumabem, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego tego produktu leczniczego.

Wymienione poniżej działania niepożądane, które uważa się jako mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem trójwodnego chlorowodoru irynotekanu, obserwowano w grupie 765 pacjentów otrzymujących lek w zalecanej dawce 350 mg/m² w monoterapii oraz w grupie 145 pacjentów, leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5-FU/FA w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m².

Częstość występowania określono jako: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia żołądka i jelit

Opóźniona biegunka

Biegunka (występująca później niż w ciągu 24 godzin po podaniu leku) jest działaniem toksycznym ograniczającym wielkość podawanej dawki leku Irinotesin.

W monoterapii:

Bardzo często: ciężka biegunka występowała u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących leczenia biegunki. W ocenianych cyklach terapii u 14% pacjentów wystąpiła ciężka biegunka. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca określona została na dzień 5 po dożylnym wlewie irynotekanu chlorowodoru trójwodnego.

W terapii skojarzonej:

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

Niezbyt często: opisywano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelit, z których jeden został potwierdzony bakteriologicznie (*Clostridium difficile*).

Nudności i wymioty

W monoterapii:

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

W terapii skojarzonej:

Bardzo często: obserwowano mniejszą częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów (odpowiednio u 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, u których wystąpiły epizody odwodnienia z powodu biegunki i (lub) wymiotów.

Inne zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcia związane z podawaniem irynotekanu i (lub) loperamidu obserwowano z podziałem na:

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

Niezbyt często: niedrożność jelit, niedrożność porażenna lub krwawienie żołądkowo-jelitowe

Rzadko: zapalenie okrężnicy w tym zapalenie kątnicy, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy, perforacja jelita.

Opisywano przypadki objawowego lub bezobjawowego zapalenia trzustki, związanego z leczeniem irynotekaniem.

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym wielkość podawanej dawki leku. Zarówno w monoterapii, jak też w terapii skojarzonej neutropenia była przemijająca i nie kumulowała się; mediana czasu do wystąpienia nadiru wynosiła 8 dni, niezależnie czy stosowana była monoterapia czy terapia skojarzona.

W monoterapii:

Bardzo często: neutropenię obserwowano u 78,7% pacjentów, zaś ciężką neutropenię (liczba neutrofili < 500 komórek/ mm^3) u 22,6% pacjentów. W 18% spośród ocenianych cykli terapii liczba neutrofili zmniejszała się do poniżej 1 000 komórek/ mm^3 , w tym w 7,6% była mniejsza niż 500 komórek/ mm^3 . Całkowite ustąpienie neutropenii występowało zwykle po 22 dniach po podaniu leku.

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

Często: gorączka z ciężką neutropenią występowała u 6,2% pacjentów i 1,7% cykli terapii. Zakażenia występowały u około 10,3% pacjentów (2,5% cykli terapii) i były związane z ciężką neutropenią u około 5,3% pacjentów (1,1% cykli terapii) oraz były przyczyną zgonu w 2 przypadkach.

Trombocytopenię ($< 100\ 000$ komórek/ mm^3) obserwowano u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli terapii, przy czym w 0,9% przypadków, tj. 0,2% cykli, liczba płytek wynosiła $\leq 50\ 000$ komórek/ mm^3 . U prawie wszystkich pacjentów obserwowano normalizację ilości płytek w ciągu 22 dni po podaniu leku.

W terapii skojarzonej:

Bardzo często: neutropenię obserwowano u 82,5% pacjentów, z czego o nasileniu ciężkim (liczba neutrofili < 500 komórek/ mm^3) u 9,8% pacjentów. Z ocenianych cykli terapii, w 67,3% liczba neutrofili była niższa niż 1000 komórek/ mm^3 , w tym w 2,7% liczba neutrofili wynosiła poniżej 500 komórek/ mm^3 . Całkowite ustąpienie neutropenii następowało zwykle w ciągu 7-8 dni po podaniu leku.

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

Trombocytopenia ($< 100\ 000$ komórek/ mm^3) obserwowana była u 32,6% pacjentów i w trakcie 21,8% cykli terapii. Nie obserwowano ciężkiej trombocytopenii ($< 50\ 000$ komórek/ mm^3). Zgłoszono 1 przypadek obwodowej trombocytopenii z obecnością przeciwciał przeciwplatekowych.

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

Zakażenia występowały u około 2% pacjentów (0,5% cykli terapii) i były związane z ciężką neutropenią u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli), zaś w 1 przypadku były przyczyną zgonu.

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 był obserwowany u 9% pacjentów leczonych w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów, u których stosowano terapię skojarzoną. Główne objawy tego zespołu określono jako wczesna biegunka oraz wiele innych objawów takich jak bóle brzucha, zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, uczucie choroby, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i zwiększone wydzielanie śliny, występujące w czasie lub w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu wlewu dożylnego irynotekanu chlorowodoru trójwodnego. Objawy te ustępują po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

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

Gorączka bez zakażenia oraz bez towarzyszącej jej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów leczonych w monoterapii oraz u 6,2% chorych otrzymujących terapię skojarzoną.

Niezbyt często: opisywano łagodne odczyny miejscowe w miejscu podania infuzji.

Zaburzenia serca

Rzadko: nadciśnienie podczas lub po podaniu infuzji.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: śródmiąższowa choroba płuc objawiająca się naciekami płucnymi. Obserwowano wczesne objawy takie, jak uczucie duszności (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 / anafilaktoidalne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Badania diagnostyczne

Bardzo często: podczas leczenia skojarzonego obserwowano przemijające zwiększenie aktywności (stopień 1 i 2) aminotransferaz AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej oraz stężenia bilirubiny odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez progresywnych przerzutów do wątroby. Przemijające zwiększenie aktywności stopnia 3 było obserwowane odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów. Nie obserwowano zwiększenia stopnia 4.

Często: w monoterapii obserwowano przemijający i lekki do umiarkowanego wzrost zarówno aktywności aminotransferaz, jak i fosfatazy alkalicznej oraz stężenia bilirubiny, odpowiednio u 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów bez przerzutów do wątroby. Przemijający i lekki do umiarkowanego wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi obserwowano u 7,3% pacjentów.

Rzadko: hipokaliemia i hiponatremia związane głównie z wystąpieniem 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 około 2 razy większych od zalecanej dawki leczniczej, które mogą zakończyć się zgonem. Najistotniejszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znane antidotum dla irynotekanu. Należy zastosować maksymalnie intensywne leczenie podtrzymujące, aby zapobiegać odwodnieniu wskutek biegunki oraz leczyć wszelkie powikłania zakaźne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki przeciwnowotworowe.
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 karboksyesterazę 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 DNA przez irynotekan lub SN-38 indukuje uszkodzenia jednoniciowych odcinków DNA, co blokuje widelki replikacyjne DNA i odpowiada za cytotoksyczność. Działanie cytotoksyczne irynotekanu i SN-38 było zależne od czasu i specyficzne dla fazy S.

In vitro, irynotekan i SN-38 nie były w sposób istotny rozpoznawane przez P -glikoproteinę MDR i wykazują działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych opornych na dokсорubicynę i winblastynę.

Dodatkowo, irynotekan wykazuje *in vivo* szerokie działanie przeciwnowotworowe 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 wobec nowotworów

wykazujących ekspresję P-glikoproteiny 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 w grupie ponad 980 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, u których wcześniejsza terapia 5-fluorouracylem okazała się nieskuteczna. Skuteczność irynotekanu oceniano w grupie 765 pacjentów z udokumentowaną na początku badania progresją po terapii 5-fluorouracylem.

Faza III

	Irynotekan versus leczenie podtrzymujące			Irynotekan versus 5-fluorouracyl		
	<i>Irynotekanu chlorowodorek trójwodny n=183</i>	<i>Leczenie podtrzymujące n=90</i>	<i>Wartość p</i>	<i>Irynotekanu chlorowodorek trójwodny n=127</i>	<i>5FU n=129</i>	<i>Wartość p</i>
Przeżycie bez progresji choroby w ciągu 6 miesięcy (%)	Nie dotyczy	Nie dotyczy		33,5 ^{*)}	26,7	p=0,03
Przeżycie po 12 miesiącach (%)	36,2 ^{*)}	13,8	p=0,0001	44,8 ^{*)}	32,4	p=0,0351
Mediana przeżycia (miesiące)	9,2 ^{*)}	6,5	p=0,0001	10,8 ^{*)}	8,5	p=0,0351

^{*)} różnica istotna statystycznie

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

Dodatkowo przeprowadzono nieporównawcze badania II fazy w grupie 304 pacjentów z zastosowaniem tygodniowego schematu leczenia w dawce 125 mg/m² podawanej w infuzji dożylniej trwającej 90 minut 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 stosowania tygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową 125 mg/m² pc., w porównaniu ze stosowaniem 3-tygodniowego schematu dawkowania. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wyniosła 11 dni.

W terapii skojarzonej: Badanie kliniczne III fazy przeprowadzono w grupie 385 wcześniej nie leczonych pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, leczonych w dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub tygodniowym schemacie dawkowania. W schemacie dwutygodniowym: dzień 1 – irynotekanu chlorowodorek trójwodny podawano w dawce 180 mg/m² raz co 2 tygodnie, następnie kwas folinowy (200 mg/m² w 2-godzinnej infuzji dożylniej) i 5-fluorouracyl (400 mg/m² w bolusie dożylnym, następnie w dawce 600 mg/m² w 22-godzinnej), dzień 2 - kwas folinowy i 5-fluorouracyl były podawane w tych samych dawkach oraz wg tego samego schematu dawkowania jak w 1. dniu.

W schemacie tygodniowym podawano irynotekanu chlorowodorek trójwodny w dawce 80 mg/m², a następnie kwas folinowy (500 mg/m² w 2-godzinnej infuzji dożylniej) i później 5-fluorouracyl (2300 mg/m² w 24-godzinnej infuzji dożylniej) przez 6 tygodni.

Skuteczność irynotekanu stosowanego w terapii skojarzonej w dwóch podanych wyżej schematach dawkowania, oceniano w grupie 198 pacjentów:

	Leczenie skojarzone (n=198)		Schemat jednotygodniowy (n=50)		Schemat dwutygodniowy (n=148)	
	Irynotekanu chlorowodorek trójwodny +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekanu chlorowodorek trójwodny +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekanu chlorowodorek trójwodny +5FU/FA	5FU/FA
Odsetek odpowiedzi (%)	40,8 ^{*)}	23,1 ^{*)}	51,2 ^{*)}	28,6 ^{*)}	37,5 ^{*)}	21,6 ^{*)}
Wartość p	p< 0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana czasu do progresji (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Wartość p	p< 0,001		NS		p=0,001	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Wartość p	NS		p=0,043		NS	
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby (miesiące)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Wartość p	p< 0,001		NS		p=0,003	
Mediana czasu do niepowodzenia	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0

leczenia
(miesiące)

Wartość p	p=0,0014		NS		P< 0,001	
Mediana przeżycia (miesiące)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Wartość p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NS: nieistotny statystycznie

*) w populacji pacjentów uwzględnionych w protokole badania klinicznego

W tygodniowym schemacie leczenia, częstość występowania ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej z 5-FU/FA oraz 25,6% u pacjentów leczonych tylko 5-FU/FA.

Częstość występowania ciężkiej neutropenii (liczba neutrofili < 500 komórek/mm³) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej z 5-FU/FA i 2,4% pacjentów leczonych 5-FU/FA w monoterapii.

Dodatkowo, mediana czasu do wystąpienia pogorszenia się ogólnego stanu pacjenta była znamienne dłuższa w przypadku podawania irynotekanu w terapii skojarzonej, w porównaniu z grupą leczoną tylko 5-FU/FA (p=0,046).

Jakość życia pacjentów oceniano w badaniach klinicznych III fazy stosując kwestionariusz EORTC QLQ-C30. Czas do wystąpienia ostatecznego pogorszenia się ogólnego stanu pacjenta był niezmiennie dłuższy w grupie leczonej irynotekanem. Ewolucja ogólnego stanu zdrowia w stosunku do jakości życia (Global Health Status/ Quality of Life) była nieznacznie lepsza w grupie leczonej irynotekanem w terapii skojarzonej, chociaż w stopniu nieznaczącym statystycznie, co wskazuje, że skuteczność irynotekanu może być osiągnięta bez wpływu na jakość życia.

Leczenie skojarzone z cetuksymabem:

Skuteczność leczenia w leczeniu skojarzonym cetuksymabem z irynotekanem została określona w dwóch badaniach klinicznych. Całkowitą liczbę 365 pacjentów z przerzutami raka okrężnicy lub odbytnicy z potwierdzoną ekspresją receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), którzy w ostatnim czasie poddani byli zakończonej niepowodzeniem terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan i których stan sprawności w skali Karnofsky'ego wynosił minimum 60, ale w większości stan sprawności wykazywał ≥ 80 według skali Karnofsky'ego, otrzymywali leczenie skojarzone.

EMR 62 202-007: to randomizowane badanie porównało terapię skojarzoną cetuksymabem i irynotekanem (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów).

IMCL CP02-9923: to jednoramienne otwarte badanie kliniczne, zbadało leczenie skojarzone u 138 pacjentów. Dane dotyczące skuteczności pochodzące z tych badań zostały przedstawione 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									
EMR62 202-2007	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 62 202-2007	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 (ang. confidence interval) = przedział ufności, DCR (ang. disease control rate) = odsetek kontroli choroby (pacjenci z całkowitą odpowiedzią, odpowiedzią częściową lub stabilizacją choroby przez co najmniej 6 tygodni),

ORR (*ang. objective response*) = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową), OS (*overall survival*)= całkowity czas przeżycia, PFS (*ang. progression-free survival*)= przeżycie bez progresji choroby.

Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabu z irynotekaniem była wyższa niż skuteczność leczenia cetuksymabem w monoterapii pod względem wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR), odsetka kontroli choroby (DCR) i przeżycia bez progresji choroby (PFS). W badaniach randomizowanych nie stwierdzono wpływu na całkowite przeżycie (współczynnik ryzyka 0,91, $p=0,48$).

Leczenie skojarzone z bewacyzumabem:

Badanie kliniczne randomizowane III fazy, z podwójnie ślepą próbą i aktywnie kontrolowane, oceniające zastosowanie skojarzonego leczenia bewacyzumabem z irynotekaniem/5FU/FA jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (Badanie AVF2107g). Dodanie do połączenia irynotekan/5FU/FA bewacyzumabu spowodowało statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Korzyści kliniczne, mierzone jako wydłużenie całkowitego przeżycia, były widoczne we wszystkich podgrupach pacjentów, wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację pierwotnej zmiany nowotworowej, liczbę narządów objętych procesem chorobowym i czas trwania choroby w fazie przerzutów. Patrz także Charakterystyka Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Wyniki badania AVF2107g dotyczące skuteczności zostały podsumowane w tabeli poniżej.

		AVF2107g	
		Ramię 1 Irynotekan/5FU/FA .Placebo	Ramię 2 Irynotekan/5FU/FA .Avastin ^a
Liczba pacjentów		411	402
Całkowity czas przeżycia			
Mediana (w miesiącach)	15,6		20,3
95% przedział ufności	14,29-16,99		18,46-24,18
Iloraz ryzyk ^b			0,660
Wartość p			0,00004
Czas przeżycia bez progresji			
Mediana (w miesiącach)	6,2		10,6
Iloraz ryzyk			0,54
Wartość p			< 0,0001
Całkowity współczynnik odpowiedzi			
Współczynnik w procentach	34,8		44,8
95% przedział ufności	30,2-39,6		39,9-49,8
Wartość p			0,0036
Czas utrzymywania się odpowiedzi			
Mediana (w miesiącach)	7,1		10,4
25-75 percentyl (w miesiącach)	4,7		6,7-15,0

^a 5 mg/kg, co 2 tygodnie

^b W stosunku do ramienia kontrolnego

Dane farmakokinetyczno - farmakodynamiczne

Nasilenie głównych działań toksycznych wywoływanych przez irynotekan (tj. neutropenii i biegunki) było zależne od ekspozycji (wartości AUC) na lek macierzysty i jego metabolit SN-38.

Zaobserwowano znaczące korelacje pomiędzy toksycznym wpływem leku na układ krwiotwórczy (zmniejszeniem liczby krwinek białych i liczby neutrofili w nadirze) lub nasileniem biegunki a wartościami AUC zarówno dla irynotekanu, jak i SN-38 w monoterapii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu I fazy przeprowadzonym u 60 pacjentach leczonych według następującego schematu: dawki 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}): 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 końcowej fazie okres półtrwania wynosił 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, pod koniec infuzji zalecanej dawki 350 mg/m², wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnia wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) odpowiednio 34 µg.h/ml i 451 ng.h/ml. Głównie w przypadku SN-38 obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono w grupie 148 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, leczonych w badaniach klinicznych II fazy wg różnych schematów dawkowania oraz stosując różne dawki leku. Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu trójkompartimentowego były zbliżone do parametrów obserwowanych w badaniach klinicznych I fazy. Wszystkie badania wykazały, że ekspozycja na irynotekan (CPT-11) i jego metabolit SN-38 zwiększa się proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11, zaś ich farmakokinetyka jest niezależna od liczby uprzednich cykli chemioterapii oraz od schematu podawania.

In vitro, wiązanie irynotekanu i SN-38 z białkami osocza wynosiło odpowiednio około 65% i 95%.

Bilans masy i badania metabolizmu, z zastosowaniem leku znakowanego ¹⁴C, wykazały, że ponad 50% dawki leku podanego dożylnie, wydalone jest w postaci niezmienionej, 33% wydala się poprzez żółć z kałem, 22% wydalone jest z moczem.

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

- Hydroliza przy udziale karboksyoesterazy do aktywnego metabolitu SN-38. Metabolit SN-38 jest eliminowany z organizmu głównie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany z żółcią oraz z moczem (mniej niż 0,5% podanej dawki irynotekanu). Glukuronid SN-38 jest następnie prawdopodobnie hydrolizowany w jelitach.
- Oksydacja z udziałem cytochromu P-450 3A, powodująca otwarcie zewnętrznego pierścienia piperydyny z powstaniem pochodnej kwasu aminowalerianowego (APC) i głównej pochodnej aminowej (NPC) (patrz punkt 4.5).

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

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny we krwi jest 1,5 do 3 razy większe od górnej granicy normy (GGN), klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40%. U tych pacjentów, podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m² prowadzi do ekspozycji na lek porównywalnej z ekspozycją obserwowanej u pacjentów chorych na raka z prawidłowymi parametrami czynności wątroby, po podaniu irynotekanu w dawce 350 mg/m².

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

In vitro irynotekan i SN-38 wykazywał działanie mutagenne w teście aberracji chromosomalnych na komórkach jajnika chomika chińskiego (komórki CHO), jak również *in vivo* w teście mikrojąderekowym 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 (która jest mniejsza niż połowa zalecanej dawki dla ludzi), nie stwierdzono występowania guzów będących następstwem leczenia w trakcie 91 tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia.

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym irynotekanu zostały przeprowadzone na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne obserwowano w układzie krwiotwórczym i limfatycznym. U psów obserwowano opóźnioną biegunkę związaną z zanikiem i ogniskową

martwicą błon śluzowych jelit. Wyłysienie również było obserwowane u psów. Nasilenie tych działań było zależne od dawki i były przemijające.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol
Kwas mlekowy
Sodu wodorotlenek (do uzyskania pH 3,5)
Kwas solny (do uzyskania pH 3,5 tam gdzie potrzebne)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Irinotesin nie wolno mieszać z produktami leczniczymi, innymi niż te zalecane do rozcieńczania w punkcie 6.6 (patrz też punkt 4.2).

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem
3 lata.

Po otwarciu
Zawartość fiolki należy zużyć niezwłocznie po jej pierwszym otwarciu.

Po rozcieńczeniu
Wykazano stabilność użytkową chemiczną i fizyczną leku po sporządzeniu roztworu do wlewu dożylnego w zalecanym płynie infuzyjnym (patrz punkt 6.6) przez 24 godziny w temperaturze 30°C i przez 48 godzin w temperaturze 2-8°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt musi być zużyty niezwłocznie po rozcieńczeniu, chyba że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego.
Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z oranżowego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym wieczkiem z polipropylenową nakładką, w tekturowym pudełku. Fiolki są pakowane w plastikowe zabezpieczenie lub bez.

Wielkości opakowań
1 fiolka po 2 ml
1 fiolka po 5 ml
5 fiolek po 5 ml
1 fiolka po 25 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie leku

Jak w przypadku wszystkich środków przeciwnowotworowych, należy zachować szczególną ostrożność przygotowując Irinotesin. Rozcieńczanie należy wykonać w warunkach aseptycznych, przez odpowiednio wyszkolony personel i w wyznaczonym do tego celu miejscu. Należy zachować środki ostrożności, aby uniknąć kontaktu leku ze skórą i błonami śluzowymi.

Instrukcja przygotowania roztworu

Irinotesin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji jest przygotowany do wlewu dożylnego 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 fiolki za pomocą strzykawki z podziałką, wymaganą ilość produktu Irinotesin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 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 usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami dla leków cytotoksycznych.

Instrukcja bezpiecznego przygotowywania roztworu do infuzji Irinotesin

1. Należy przygotowywać w komorze ochronnej, używając rękawic i założyć fartuch ochronny. 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 produktu leczniczego Irinotesin 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 dyskomfortu, należy skontaktować się z lekarzem.
5. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Irinotesin 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 irynotekaniem należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi usuwania substancji cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group hf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

Islandia

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

14363

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

11.02.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO