

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IRINOTECAN STADA, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka 2 ml koncentratu zawiera odpowiednio 40 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.  
Każda fiolka 5 ml koncentratu zawiera odpowiednio 100 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.  
Każda fiolka 15 ml koncentratu zawiera odpowiednio 300 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.  
Każda fiolka 25 ml koncentratu zawiera odpowiednio 500 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sorbitol

Fiolka 2 ml koncentratu zawiera 90 mg sorbitolu.

Fiolka 5 ml koncentratu zawiera 225 mg sorbitolu.

Fiolka 15 ml koncentratu zawiera 675 mg sorbitolu.

Fiolka 25 ml koncentratu zawiera 1125 mg sorbitolu.

Sodu wodorotlenek E 524

Fiolka 2 ml koncentratu zawiera 0,4 mg sodu wodorotlenku.

Fiolka 5 ml koncentratu zawiera 1 mg sodu wodorotlenku.

Fiolka 15 ml koncentratu zawiera 3 mg sodu wodorotlenku.

Fiolka 25 ml koncentratu zawiera 5 mg sodu wodorotlenku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

### **Zalecane dawkowanie:**

#### **W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych):**

Zalecana dawka chlorowodoru trójwodnego irynotekanu wynosi 350 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana co trzy tygodnie, w infuzji dożylniej przez okres 30 do 90 minut (patrz poniżej „Sposób podawania” i punkty 4.4 i 4.6).

#### **W leczeniu skojarzonym (u pacjentów wcześniej nieleczonych):**

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

Irynotekan z 5-FU/FA co 2 tygodnie:

Zalecana dawka irynotekanu chlorowodoru trójwodnego wynosi 180 mg/m<sup>2</sup> pc., podawana raz na 2 tygodnie w infuzji dożylniej trwającej przez okres 30 do 90 minut, po czym podaje się w infuzji dożylniej kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

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

Zazwyczaj stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jaka była stosowana w ostatnich cyklach poprzedniego schematu zawierającego irynotekan. Nie wolno podawać irynotekanu wcześniej, niż 1 godzinę po zakończeniu infuzji cetuksymabu.

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

### **Dostosowanie dawkowania:**

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

Dawkę produktu IRINOTECAN STADA i 5-FU, gdy ma to zastosowanie, należy zmniejszyć na początku kolejnego cyklu infuzji chemioterapii, w zależności od najwyższego stopnia nasilenia działań niepożądanych, obserwowanego podczas poprzedniego cyklu leczenia. Leczenie należy opóźnić o 1-2 tygodnie, aby umożliwić ustąpienie działań niepożądanych związanych z leczeniem.

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

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

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki cetuksymabu podawanego w skojarzeniu z irynotekanem, muszą być przestrzegane zgodnie z informacją o produkcie dla tego produktu leczniczego.

W przypadku równoczesnego stosowania bewacyzumabu z irynotekanem w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (irynotekan/5-FU/FA), należy stosować się do zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

**Czas leczenia:**

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

**Specjalne grupy pacjentów:****Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:**

*W monoterapii:* Stężenia bilirubiny we krwi do trzykrotnej wartości górnej granicy normy (ang. ULN-the upper limit of the normal range), u pacjentów ze stanem sprawności 2, powinny określić początkową dawkę produktu IRINOTECAN STADA. U tych pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50%, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2) i dlatego istnieje większe ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej. Zatem co tydzień należy wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi z rozmazem w tej grupie pacjentów:

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest do 1,5 razy większe niż górna granica normy (ang. ULN), zalecana dawka irynotekanu chlorowodoru trójwodnego wynosi 350 mg/m<sup>2</sup> pc.;
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy, zalecana dawka irynotekanu chlorowodoru trójwodnego wynosi 200 mg/m<sup>2</sup> pc.;
- Pacjenci, u których stężenie bilirubiny jest większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, nie powinni być leczeni irynotekanem (patrz punkty 4.3 i 5.2).

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

**Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:**

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

**Pacjenci w podeszłym wieku:**

Nie prowadzono szczególnych badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak należy ostrożnie ustalać dawkę w tej grupie pacjentów ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności biologicznych. Grupa ta wymaga bardziej intensywnego nadzoru (patrz punkt 4.4).

**Dzieci:**

Irynotekanu nie należy stosować u dzieci.

**Sposób podawania**

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

Produktu IRINOTECAN STADA nie należy podawać w bolusie dożylnie lub infuzji dożylnej trwających krócej niż 30 minut lub dłuższej niż 90 minut.

**Czas leczenia**

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

**4.3 Przeciwwskazania**

- Ciężkie reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1 w wywiadzie.
- Przewlekła choroba zapalna jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

- Stężenie bilirubiny ponad 3 razy większe niż górna granica normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego.
- Stan sprawności wg klasyfikacji WHO > 2.
- Jednoczesne stosowanie dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

Ze względu na rodzaj i częstość działań niepożądanych, irynotekan należy przepisywać w następujących przypadkach wyłącznie po analizie spodziewanych korzyści i możliwego ryzyka terapeutycznego:

- u pacjentów z czynnikiem ryzyka, zwłaszcza tych ze stanem sprawności = 2 wg klasyfikacji WHO,
- w nielicznych przypadkach, gdy uważa się, że jest mało prawdopodobne, że pacjenci będą przestrzegać zaleceń 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.

Irynotekan w monoterapii jest zwykle stosowany w schemacie dawkowania co 3 tygodnie. Niemniej jednak u pacjentów wymagających dokładniejszej obserwacji lub szczególnie narażonych na ryzyko ciężkiej neutropenii można rozważyć schemat podawania leku co tydzień (patrz punkt 5).

##### **Opóźniona biegunka**

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki po ponad 24 godzinach od podania irynotekanu i w dowolnym momencie przed kolejnym cyklem. W monoterapii pierwszy płynny stolec występował średnio piątego dnia po infuzji irynotekanu. Pacjenci powinni szybko poinformować ich lekarza prowadzącego o jej wystąpieniu i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Do grupy pacjentów ze zwiększonym ryzykiem biegunki należą pacjenci po uprzedniej radioterapii okolic brzucha/miednicy, pacjenci z wyjściową hiperleukocytozą, stanem sprawności wg. WHO  $\geq 2$  i kobiety. Niewłaściwie leczona biegunka może zagrażać życiu, szczególnie u pacjentów z występującą jednocześnie neutropenią.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć picie dużych ilości napojów zawierających elektrolity oraz natychmiast zastosować odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. To leczenie przeciwbiegunkowe będzie przepisane przez oddział, gdzie podawano irynotekan. Po wypisaniu ze szpitala pacjenci powinni zaopatrzyć się w przepisane leki, aby móc rozpocząć leczenie biegunki zaraz po jej wystąpieniu. Ponadto, pacjenci muszą poinformować, czy i kiedy wystąpiła biegunka swojego lekarza lub oddział, podający irynotekan. Aktualnie zalecane leczenie przeciwbiegunkowe obejmuje duże dawki loperamidu (pierwsza dawka 4 mg i 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 nie powinno się podawać loperamidu dłużej niż przez 48 godzin w takich dawkach, ze względu na ryzyko niedrożności porażennej jelit ani krócej niż przez 12 godzin.

Oprócz leczenia przeciwbiegunkowego należy stosować profilaktycznie antybiotyki o szerokim zakresie działania w przypadku, gdy biegunce towarzyszy ciężka neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek /mm<sup>3</sup>).

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

- Biegunki z jednocześnie występującą gorączką,
- Ciężkiej biegunki (wymagającej dożylnego nawodnienia),
- Biegunki utrzymującej się po 48 godzinach od rozpoczęcia terapii loperamidem w dużych dawkach.

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

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

### **Hematologia**

Podczas leczenia irynotekanem zaleca się cotygodniowe badanie morfologii krwi z rozmazem. Pacjenci powinni zdawać sobie sprawę z ryzyka neutropenii i znaczenia gorączki. Neutropenię z gorączką (temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  i liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\leq 1000/\text{mm}^3$ ) należy natychmiast leczyć w warunkach szpitalnych, stosując dożylnie antybiotyki o szerokim spektrum działania.

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

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

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Przed rozpoczęciem terapii oraz przed każdym cyklem należy wykonywać badania parametrów czynności wątroby.

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy, należy wykonywać co tydzień pełne badanie morfologiczne krwi z rozmazem ze względu na zmniejszenie klirensu irynotekanu (patrz punkt 5.2) i co zwiększa ryzyko toksyczności hematologicznej w tej grupie.

Pacjenci, u których stężenie bilirubiny jest ponad 3 razy większe od górnej granicy normy nie powinni być leczeni irynotekanem (patrz punkt 4.3).

### **Nudności i wymioty**

Przed każdym podaniem irynotekanu zaleca się profilaktyczne leczenie środkami przeciwwymiotnymi. Nudności i wymioty były często obserwowane. Pacjenci, u których wystąpią wymioty związane z opóźnioną biegunką powinni być natychmiast hospitalizowani w celu leczenia.

### **Ostry zespół cholinergiczny**

W razie wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (określanego jako wczesna biegunka oraz różne inne objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak pocenie, skurcze brzucha, zwężenie źrenicy i ślinotok, jeśli nie ma klinicznych przeciwwskazań, należy podać siarczan atropiny (podskórnie w dawce 0,25 mg - patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność u pacjentów z astmą. U pacjentów, u których wystąpił ostry i ciężki zespół cholinergiczny zaleca się profilaktyczne stosowanie siarczanu atropiny podczas podania kolejnych dawek irynotekanu.

### **Zaburzenia układu oddechowego**

Podczas leczenia irynotekanem, śródmiąższowa choroba płuc występująca w postaci nacieków w płucach jest niezbyt częsta. Śródmiąższowa choroba płuc może prowadzić do zgonu. Czynniki ryzyka, prawdopodobnie związane z rozwojem śródmiąższowej choroby płuc obejmują stosowanie leków toksycznych dla płuc, radioterapii i czynników stymulujących rozwój kolonii (CSF, ang.: colony stimulating factors). Pacjentów z czynnikami ryzyka należy ściśle monitorować czy nie występują u nich objawy ze strony układu oddechowego przed oraz w trakcie leczenia irynotekanem.

### **Wynaczynienie**

Chociaż irynotekan nie jest znany jako związek o działaniu drażniącym, należy zachować ostrożność i nie dopuścić do wynaczynienia leku. Należy monitorować miejsce wlewu w kierunku objawów zapalenia. W przypadku wystąpienia wynaczynienia produktu zalecane jest przepłukanie miejsca wynaczynienia i przyłożenie lodu.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności biologicznych, szczególnie czynności wątroby u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność przy doborze dawki produktu IRINOTECAN STADA w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

### **Przewlekłe zapalne choroby jelit i (lub) niedrożność jelit**

Dopóki nie ustąpi niedrożność jelit (patrz punkt 4.3) nie wolno leczyć pacjentów irynotekaniem.

### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

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

### **Zaburzenia ze strony serca**

Po zastosowaniu leczenia irynotekaniem obserwowano niedokrwienie mięśnia sercowego, głównie u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą serca, innymi czynnikami ryzyka chorób serca lub u których stosowano wcześniej chemioterapię cytotoksyczną (patrz punkt 4.8).

Pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie działania, mające na celu minimalizację wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia).

### **Effekt immunosupresyjny/zwiększona podatność na zakażenia**

Podanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z zaburzoną odpornością w wyniku stosowania chemioterapeutyków, w tym irynotekanu, może prowadzić do wystąpienia poważnych lub mogących prowadzić do zgonu zakażeń. Należy unikać szczepienia pacjentów otrzymujących irynotekan żywymi szczepionkami. Można podawać szczepionki zawierające martwe lub inaktywowane organizmy, jednakże odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

### **Inne**

Przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub zapaści krążenia obserwowano u pacjentów i odwodnionych wskutek biegunki i (lub) wymiotów lub posocznicy.

Pacjenci muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu terapii (patrz punkt 4.6).

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

Ze względu na zawartość sorbitolu, nie należy stosować produktu IRINOTECAN STADA w przypadku wrodzonej nietolerancji fruktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie można wykluczyć interakcji irynotekanu z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Irynotekan wykazuje aktywność antycholinoesterazy, produkty 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 równoczesne podawanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) powoduje zmniejszenie ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 i zmniejsza efekt farmakodynamiczny. To działanie takich

produktów przeciwdrgawkowych wyrażało się jako zmniejszenie AUC SN-38 i glukuronidu SN-38 o 50% lub więcej. Poza indukcją cytochromu P450 3A, na zmniejszenie ekspozycji na irynotekan i jego metabolity może mieć wpływ nasilona glukoronidacja oraz zwiększone wydzielanie z żółcią.

Badanie wykazało, że jednoczesne podawanie ketokonazolu powodowało zmniejszenie AUC dla APC (pochodna kwasu aminopentanowego) o 87% i zwiększenie AUC SN-38 o 109%, w porównaniu z podawaniem samego irynotekanu.

Zaleca się ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, o których wiadomo, że hamują (np. ketokonazol) lub indukują (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina) metabolizm leku poprzez wpływ na cytochrom P450 3A4. Należy unikać równoczesnego podawania irynotekanu z inhibitorami lub produktami indukującymi ten szlak metaboliczny co może zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.4).

W małym badaniu farmakokinetycznym (n=5), podczas jednoczesnego podawania irynotekanu w dawce 350 mg/m<sup>2</sup> pc. i ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu irynotekanu, SN-38 w osoczu o 42%.

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

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schemacie leczenia skojarzonego nie wpływa na farmakokinetykę irynotekanu.

Siarczan atazanawiru. Jednoczesne podawanie irynotekanu i siarczanu atazanawiru, inhibitora CYP3A4 i UGT1A1 może zwiększyć układową ekspozycję na SN-38, czynny metabolit irynotekanu. Należy wziąć to pod uwagę przy jednoczesnym podawaniu tych leków.

#### *Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych*

Stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego jest powszechne ze względu na zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowych w przypadku chorób nowotworowych. Ze względu na wąski indeks terapeutyczny, dużą zmienność wewnątrzsobniczą krzepliwości w czasie choroby oraz ze względu na możliwość interakcji pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapią przeciwnowotworową, w przypadku konieczności podawania pacjentowi leków przeciwzakrzepowych antagonistów witaminy K, zaleca się częstsze monitorowanie wartości INR (ang. International Normalised Ratio – międzynarodowy współczynnik znormalizowany).

#### Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

- Szczepionki przeciwko żółtej febrze: ryzyko choroby układowej, mogącej prowadzić do zgonu.

#### Jednoczesne stosowanie nie zalecane (patrz punkt 4.4)

- Żywe atenuowane szczepionki (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze): ryzyko choroby układowej, mogącej prowadzić do zgonu. Ryzyko jest zwiększone u pacjentów ze zmniejszoną odpornością na skutek choroby zasadniczej.

Należy podawać szczepionki inaktywowane, jeśli takie istnieją (np. porażenie dziecięce).

- Fenytoina: ryzyko nasilenia drgawek na skutek zmniejszenia wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez lek cytotoksyczny.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

- Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Brak dowodów, że cetuksymab wpływa na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie. W jednym badaniu (AVF2107g) u pacjentów otrzymujących irynotekan/5-FU/FA w bolusie (125 mg/m<sup>2</sup> irynotekanu, 500 mg/m<sup>2</sup> 5-FU i 20 mg/m<sup>2</sup> leukoworyny, podawanych w powtarzanych 6-tygodniowych cyklach, składających się z 4 tygodni podawanego raz w tygodniu leczenia,

a następnie 2 tygodni odpoczynku) sam lub w połączeniu z bewacyzumabem stężenia irynotekanu były podobne. Analizowano stężenia osoczowe SN-38, czynnego metabolitu irynotekanu w podgrupie pacjentów (około 30 w ramieniu leczenia).

Stężenia SN-38 były średnio o 33% większe u pacjentów otrzymujących irynotekan/5-FU/FA w bolusie w połączeniu z bewacyzumabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko irynotekan/5-FU/FA w bolusie. Ze względu na dużą zmienność osobniczą pacjentów oraz ograniczoną próbę, nie jest pewne, czy zwiększenie stężenia SN-38 związane jest z podawaniem bewacyzumabu. W ramieniu otrzymującym bewacyzumab obserwowano małe zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych w postaci biegunki i leukopenii stopnia 3/4. U pacjentów otrzymujących irynotekan/5-FU/FA w połączeniu z bewacyzumabem odnotowano większe zmniejszenie dawki irynotekanu.

U pacjentów otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekanem, u których rozwinęła się ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia należy zmodyfikować dawkę irynotekanu, tak jak to wyszczególniono w punkcie 4.2.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak informacji o stosowaniu irynotekanu u kobiet w ciąży. U zwierząt irynotekan wykazywał działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Wyniki badań na zwierzętach oraz mechanizm działania irynotekanu wskazują, że nie wolno go stosować w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Każdorazowo należy rozważyć korzyści z leczenia wobec potencjalnego ryzyka dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w czasie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu, w celu uniknięcia zajścia w ciążę. W razie zajścia w ciążę pacjentki powinny niezwłocznie zawiadomić o tym lekarza prowadzącego leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### Płodność

Brak danych z badań u ludzi na temat wpływu irynotekanu na płodność. U zwierząt obserwowano szkodliwy wpływ irynotekanu na płodność potomstwa (patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w czasie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

##### Laktacja

Nie wiadomo, czy irynotekan jest wydzielany do mleka ludzkiego. W mleku samic szczurów stwierdzono przenikanie do mleka irynotekanu znakowanego <sup>14</sup>C. Dlatego, ze względu na potencjalne niebezpieczeństwo działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, karmienie piersią podczas leczenia irynotekanem jest przeciwwskazane (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 się pojawić w ciągu 24 godzin po podaniu irynotekanu i doradzić, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów ani obsługiwali urządzeń mechanicznych, jeśli te objawy wystąpią.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie dotyczą irynotekanu. Brak dowodów, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie. Działania niepożądane odnotowane dodatkowo po podaniu leczenia skojarzonego z cetuksymabem (takie jak wysypka typu trądzikowego u 88%) były spodziewanymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu. Zatem należy zapoznać się także z informacją o produkcie dla cetuksymabu.

W celu uzyskania informacji o działaniach niepożądanych w leczeniu skojarzonym z bewacyzumabem, należy zapoznać się z informacją o produkcie dla bewacyzumabu.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

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 ( $< 1/1000$ )

Nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Poniżej podane działania niepożądane uważane za mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu odnotowano u 765 pacjentów leczonych zalecaną dawką 350 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii i u 145 pacjentów leczonych irynotekanem w leczeniu skojarzonym z 5-FU/FA co dwa tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc.

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

#### ***Opóźniona biegunka***

Biegunka (występująca po ponad 24 godzinach po podaniu) jest działaniem toksycznym ograniczającym dawki irynotekanu.

#### W monoterapii

*Bardzo często:* ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń postępowania podczas biegunki. Spośród ocenianych cykli ciężką biegunkę obserwowano w 14%. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca po infuzji irynotekanu wynosił pięć dni.

#### W leczeniu skojarzonym

*Bardzo często:* ciężką biegunkę obserwowano u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń postępowania podczas biegunki. Spośród ocenianych cykli ciężką biegunkę obserwowano w 3,9%.  
*Niezbyt często:* odnotowano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, z których jeden został potwierdzony bakteriologicznie (*Clostridium difficile*).

### **Nudności i wymioty**

#### W monoterapii

*Bardzo często:* nudności i wymioty były ciężkie u około 10% pacjentów leczonych produktami przeciwwymiotnymi.

#### W leczeniu skojarzonym

*Często:* obserwowano mniejszą częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów (odpowiednio u 2,1% i 2,8% pacjentów).

### **Odwodnienie**

*Często:* epizody odwodnienia zwykle związane z biegunką i (lub) wymiotami.

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

### **Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe**

*Często:* obserwowano zaparcie związane z zastosowaniem irynotekanu i (lub) loperamidu z podziałem między:

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

*Niezbyt często:* zaparcia, niedrożność jelita lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

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

Inne, łagodne działania niepożądane obejmują: brak łaknienia, bóle brzucha i zapalenie błon śluzowych.

Z leczeniem irynotekaniem są powiązane przypadki objawowego lub bezobjawowego zapalenia trzustki.

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym wielkość dawki. Neutropenia była odwracalna i nie kumulowała się; mediana do jej największego nasilenia wynosiła 8 dni, zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym.

#### W monoterapii

*Bardzo często:* neutropenię obserwowano u 78,7% pacjentów, i u 22,6% pacjentów była ciężka (liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła  $< 500$  komórek /mm<sup>3</sup>). Spośród ocenianych cykli u 18% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż 1000 komórek /mm<sup>3</sup>, w tym u 7,6% liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż 500 komórek /mm<sup>3</sup>. Całkowite wyleczenie uzyskano zazwyczaj po 22 dniach.

*Często:* gorączkę z ciężką neutropenią odnotowano u 6,2% pacjentów i w 1,7% cykli. Przypadki infekcji wystąpiły u 10,3% pacjentów (2,5% cykli) i związane były z ciężką neutropenią u około 5,3% pacjentów (1,1% cykli) i zakończyły się zgonem w dwóch przypadkach.

Niedokrwistość odnotowano u 58,7% pacjentów (8% ze stężeniem hemoglobiny  $< 80$  g/l i 0,9% ze stężeniem hemoglobiny  $< 65$  g/l).

Małopłytkowość ( $< 100\ 000$  komórek /mm<sup>3</sup>) odnotowano u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli, w tym 0,9% z liczbą płytek krwi  $\leq 50\ 000$  komórek /mm<sup>3</sup> i w 0,2% cykli. Do 22 dnia wyleczenie nastąpiło u prawie wszystkich pacjentów.

#### W leczeniu skojarzonym

*Bardzo często:* neutropenię obserwowano u 82,5% pacjentów, i u 9,8% pacjentów była ciężka (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 500$  komórek /mm<sup>3</sup>).

Spośród ocenianych cykli u 67,3% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych była  $< 1000$  komórek /mm<sup>3</sup>, w tym u 2,7% liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż 500 komórek/mm<sup>3</sup>.

Całkowite wyleczenie uzyskano zazwyczaj w ciągu 7-8 dni.

*Często:* gorączkę z ciężką neutropenią odnotowano u 3,4% pacjentów i w 0,9% cykli.

Epizody 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.

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

Małopłytkowość ( $< 100\ 000$  komórek /mm<sup>3</sup>) obserwowano u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli.

Nie obserwowano ciężkiej małopłytkowości ( $< 50\ 000$  komórek/mm<sup>3</sup>).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano jeden przypadek obwodowej małopłytkowości z obecnością przeciwciał przeciwplatek.

### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

*Niezbyt często:* u pacjentów, u których wystąpiła posocznica obserwowano niewydolność nerek, niedociśnienie lub niewydolność sercowo-naczyniową.

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

#### ***Ostry zespół cholinergiczny***

*Często:* obserwowano przemijający, ostry zespół cholinergiczny u 9% pacjentów leczonych w monoterapii i u 1,4% pacjentów leczonych w terapii skojarzonej. Główne objawy określono jako wczesna biegunka i różne inne objawy, takie jak: ból brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenicy i zwiększone ślinienie się występujące w czasie lub w ciągu

pierwszych 24 godzin po infuzji irynotekanu. Objawy te ustępowały po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Astenia była ciężka u mniej niż 10% pacjentów leczonych w monoterapii i u 6,2% pacjentów w leczeniu skojarzonym. Nie ustalono wyraźnie związku przyczynowego z podawaniem irynotekanu. Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów leczonych w monoterapii i u 6,2% pacjentów w leczeniu skojarzonym.

*Niezbyt często:* odnotowano łagodne reakcje w miejscu infuzji.

#### **Zaburzenia serca**

*Rzadko:* podczas lub po infuzji nadciśnienie.

#### **Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia**

*Niezbyt często:* śródmiąższowa choroba płuc w postaci nacieków płucnych. Odnotowano wczesne objawy, takie jak duszność (patrz punkt 4.4).

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Bardzo często:* odwracalne łysienie.

*Niezbyt często:* łagodne reakcje skórne.

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Niezbyt często:* łagodne reakcje alergiczne.

*Rzadko:* reakcje anafilaktyczne lub rzekomooanafilaktyczne.

#### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

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

#### **Badania diagnostyczne**

*Często:* w monoterapii występował przemijający, łagodny do umiarkowanego, zwiększenie aktywności aminotransferaz jak i fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy, odpowiednio u 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów bez progresywnych przerzutów do wątroby.

Przemijający, łagodny do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu obserwowano u 7,3% pacjentów.

*Bardzo często:* w leczeniu skojarzonym przemijający wzrost aktywności zarówno (stopień 1 i 2) ALAT, AspAT jak i fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy obserwowano odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez progresywnych przerzutów do wątroby.

Przemijający stopień 3 obserwowano odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów. Nie obserwowano stopnia 4.

*Bardzo rzadko:* zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy.

*Rzadko:* hipokaliemia i hiponatremia, w większości związane z biegunką i wymiotami.

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

*Bardzo rzadko:* przemijające zaburzenia mowy, które były związane z infuzją irynotekanu.

### **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe;

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, który działa jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. W większości tkanek jest metabolizowany przez karboksylesterazę do SN-38, który jest bardziej aktywny niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I oraz wykazuje silniejsze działanie cytotoksyczne niż irynotekan wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 indukuje uszkodzenia jednoniciowych odcinków DNA blokujące widelki replikacyjne DNA i odpowiedzialne za cytotoksyczność. To 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<sup>MDR</sup>, i wykazuje działanie cytotoksyczne w stosunku do linii komórkowych opornych na dokсорubicynę i winblastynę.

Ponadto, irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* przeciwko modelowym guzom mysim (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki okrężnicy C38 i C51) i przeciwko nowotworom ludzkim przeszczepionym zwierzętom (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i S.C.-16). Irynotekan jest także aktywny przeciwko nowotworom wykazującym ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczki P388 oporne na winkrystynę i dokсорubicynę).

Oprócz działania przeciwnowotworowego irynotekanu, najbardziej istotnym działaniem farmakologicznym jest hamowanie acetylocholinoesterazy.

Dane kliniczneW monoterapii

Badania kliniczne II/III fazy, z 3 tygodniowym schematem leczenia przeprowadzono u ponad 980 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, u których wcześniejsze leczenie 5-FU zakończyło się niepowodzeniem. Skuteczność irynotekanu oceniono u 765 pacjentów z udokumentowaną na początku badania progresją po 5-FU.

Tabela 1:

|                                                | Faza III                                                 |                                         |                                                          |                   |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                | Irynotekan vs<br>leczenie podtrzymujące                  |                                         | Irynotekan vs 5-FU                                       |                   |
|                                                | Chlorowodorek<br>trójwodny<br>irynotekanu<br><br>n = 183 | Leczenie<br>podtrzymujące<br><br>n = 90 | Chlorowodorek<br>trójwodny<br>irynotekanu<br><br>n = 127 | 5-FU<br><br>n=129 |
| Przeżycie bez progresji<br>po 6 miesiącach (%) | N. d.                                                    | N. d.                                   | 33,5*<br>(p=0,03)                                        | 26,7              |
| Przeżycie po 12<br>miesiącach (%)              | 36,2*<br>(p=0,0001)                                      | 13,8                                    | 44,8*<br>(p=0,0351)                                      | 32,4              |
| Mediana przeżycia<br>(miesiące)                | 9,2*<br>(p=0,0001)                                       | 6,5                                     | 10,8*<br>(p=0,0351)                                      | 8,5               |

N. d.: Nie dotyczy

\*: Różnica statystycznie istotna

W badaniach II fazy przeprowadzonych na 455 pacjentach, leczonych w schemacie dawkowania co 3 tygodnie, przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach wynosiło 30% i mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 tygodni.

Dodatkowo przeprowadzono badania nieporównawcze II fazy u 304 pacjentów z zastosowaniem tygodniowego schematu leczenia w infuzji dożylną trwającej 90 minut w dawce 125 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 4 kolejne tygodnie, po których następowała 2 tygodniowa przerwa w podawaniu leku. W tych badaniach mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wynosiła 17 tygodni, i mediana czasu przeżycia wynosiła 10 miesięcy. Podobny profil bezpieczeństwa obserwowano podczas zastosowania tygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów, u których stosowano początkową dawkę leku 125 mg/m<sup>2</sup> pc., w porównaniu do 3-tygodniowego schematu dawkowania. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 11 dni.

#### W leczeniu skojarzonym

Badanie III fazy przeprowadzono z udziałem 385 pacjentów wcześniej nieleczonych z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, leczonych w schemacie dawkowania dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub tygodniowym. W schemacie dwutygodniowym, pierwszego dnia po podaniu irynotekanu chlorowodoru trójwodnego w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dwa tygodnie, pacjenci otrzymali kwas folinowy (200 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny) i 5-fluorouracyl (400 mg/m<sup>2</sup> pc. w szybkim wlewie dożylnym - bolus), po czym podano 600 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzji dożylną trwającej 22 godziny). W drugim dniu kwas folinowy i 5-fluorouracyl podaje się w tych samych dawkach i według tego samego schematu podawania. W schemacie tygodniowym, po podaniu irynotekanu chlorowodoru trójwodnego w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc. następował wlew kwasu folinowego (500 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym dwie godziny) i następnie 5-fluorouracyl (2300 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym 24 godzinny) przez sześć tygodni.

W badaniu leczenia skojarzonego z zastosowaniem 2 podanych wyżej schematów dawkowania, skuteczność irynotekanu oceniano u 198 leczonych pacjentów.

Tabela 2:

|                                                                       | Leczenie skojarzone<br>(n=198) |         | Schemat tygodniowy<br>(n=50) |         | Schemat dwutygodniowy<br>(n=148) |         |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------|------------------------------|---------|----------------------------------|---------|
|                                                                       | Iryn. HCl<br>+5-FU/F<br>A      | 5-FU/FA | Iryn. HCl<br>+5-FU/FA        | 5-FU/FA | Iryn. HCl<br>+5-FU/FA            | 5-FU/FA |
| Odsetek odpowiedzi (%)                                                | 40,8 *                         | 23,1 *  | 51,2 *                       | 28,6 *  | 37,5 *                           | 21,6 *  |
| wartość p                                                             | p<0,001                        |         | p=0,045                      |         | p=0,005                          |         |
| Mediana czasu do progresji (miesiące)                                 | 6,7                            | 4,4     | 7,2                          | 6,5     | 6,5                              | 3,7     |
| wartość p                                                             | p<0,001                        |         | Nz                           |         | p=0,001                          |         |
| Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)                           | 9,3                            | 8,8     | 8,9                          | 6,7     | 9,3                              | 9,5     |
| wartość p                                                             | Nz                             |         | p=0,043                      |         | Nz                               |         |
| Mediana czas trwania odpowiedzi na leczenie i stabilizacji (miesiące) | 8,6                            | 6,2     | 8,3                          | 6,7     | 8,5                              | 5,6     |
| wartość p                                                             | p<0,001                        |         | Nz                           |         | p=0,003                          |         |
| Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące)                    | 5,3                            | 3,8     | 5,4                          | 5,0     | 5,1                              | 3,0     |
| wartość p                                                             | p=0,0014                       |         | Nz                           |         | p<0,001                          |         |
| Mediana przeżycia (miesiące)                                          | 16,8                           | 14,0    | 19,2                         | 14,1    | 15,6                             | 13,0    |
| wartość p                                                             | p=0,028                        |         | Nz                           |         | p=0,041                          |         |

Iryn HCl: chlorowodorek trójwodny irynotekanu  
FU: 5-fluorouracyl,  
FA: kwas folinowy,  
Nz: nieistotny,

\*: wg analizy populacji zgodnie z protokołem

W schemacie tygodniowym częstość ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekaniem w połączeniu z 5-FU/FA i 25,6% u pacjentów leczonych 5-FU/FA w monoterapii. Częstość występowania ciężkiej neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych  $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup>) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekaniem w połączeniu z 5-FU/FA i 2,4% u pacjentów leczonych 5-FU/FA w monoterapii.

Ponadto mediana czasu do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności była znacząco dłuższa w grupie otrzymującej irynotekaną w leczeniu skojarzonym z 5-FU/FA niż w grupie otrzymującej 5-FU/FA ( $p=0,046$ ) w monoterapii.

Jakość życia oceniano w badaniu III fazy przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Ostateczne pogorszenie stale występowało później w grupach leczonych irynotekaniem. Ewolucja ogólnego stanu zdrowia/jakości życia była nieznacznie lepsza w grupie otrzymującej irynotekaną w skojarzeniu, chociaż różnica była nieistotna co wskazuje, że skuteczność irynotekanu w skojarzeniu można osiągnąć bez wpływu na jakość życia.

#### *W połączeniu z cetuksymabem*

Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabu z irynotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Całkowita liczba wynosiła 356 pacjentów z przerzutami raka okrężnicy i odbytnicy z ekspresją receptora nabłonkowego czynnika wzrostu EGFR, u których niedawne leczenie cytotoksyczne zawierające irynotekaną zakończyło się niepowodzeniem, oraz u których ocena w skali sprawności Karnofsky'ego nie była niższa niż 60, ale u większości ocena w skali sprawności Karnofsky'ego wynosiła  $\geq 80$ .

EMR 62 202-007: to randomizowane badanie porównywało leczenie skojarzone cetuksymabem i irynotekaniem (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów).

IMCL CP02-9923: to jednoramienne, otwarte badanie oceniało leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności z tych badań są podsumowane w tabeli poniżej:

Tabela 3:

| Badanie                 | N   | ORR       |               | DCR           |               | PFS (miesiące) |             | OS (miesiące) |              |
|-------------------------|-----|-----------|---------------|---------------|---------------|----------------|-------------|---------------|--------------|
|                         |     | n (%)     | CI<br>95%     | n (%)         | CI<br>95%     | mediana        | CI<br>95%   | mediana       | CI<br>95%    |
| cetuksymab + irynotekan |     |           |               |               |               |                |             |               |              |
| EMR<br>62 202-<br>007   | 218 | 50 (22,9) | 17,5,<br>29,1 | 121<br>(55,5) | 48,6,<br>62,2 | 4,1            | 2,8,<br>4,3 | 8,6           | 7,6,<br>9,6  |
| IMCL<br>CP02-<br>9923   | 138 | 21(15,2)  | 9,7, 22,3     | 84 (60,9)     | 52,2,<br>69,1 | 2,9            | 2,6,<br>4,1 | 8,4           | 7,2,<br>10,3 |
| cetuksymab              |     |           |               |               |               |                |             |               |              |
| EMR<br>62 202-<br>007   | 111 | 12 (10,8) | 5,7, 18,1     | 36 (32,4)     | 23,9,<br>42,0 | 1,5            | 1,4,<br>2,0 | 6,9           | 5,6,<br>9,1  |

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate) (pacjenci z całkowitą odpowiedzią, częściową odpowiedzią lub stabilną chorobą przez co najmniej 6 tygodni); ORR wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate) (pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią); OS – całkowity czas przeżycia (ang. overall survival rate); PFS – przeżycie bez progresji (ang. progression – free survival);

Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabem i irynotekanem była większa niż monoterapii cetuksymabem, pod względem wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR), wskaźnika kontroli choroby (DCR) i przeżycia bez progresji (PFS). W randomizowanym badaniu nie wykazano wpływu na całkowite przeżycie (współczynnik ryzyka, ang. hazard ratio, 0,91, p=0,48).

#### *W połączeniu z bewacyzumabem*

W randomizowanym badaniu II fazy, z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą oceniano bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekanem/5-FU/FA jako leczenie pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do połączenia irynotekan/5-FU/FA spowodowało statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Kliniczna korzyść, mierzona jako całkowity czas przeżycia była widoczna we wszystkich zdefiniowanych przed rozpoczęciem badania podgrupach pacjentów w tym wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć, stan sprawności, lokalizację pierwotnego guza, liczbę narządów zajętych i czas trwania choroby z przerzutami. Należy zapoznać się także z Charakterystyką Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Wyniki skuteczności badania AVF2107g są podsumowane w tabeli poniżej:

Tabela 4

|                              | <b>AVF2107g</b>                                 |                                                                 |
|------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                              | <b>Ramię 1<br/>Irynotecan/5-FU/FA + placebo</b> | <b>Ramię 2<br/>Irynotecan/5-FU/FA +<br/>Avastin<sup>a</sup></b> |
| Liczba pacjentów             | 411                                             | 402                                                             |
| Całkowity czas przeżycia     |                                                 |                                                                 |
| Mediana czasu (miesiące)     | 15,6                                            | 20,3                                                            |
| 95% przedział ufności        | 14,29 – 16,99                                   | 18,46 – 24,18                                                   |
| Współczynnik ryzyka          |                                                 | 0,660                                                           |
| Wartość p                    |                                                 | 0,00004                                                         |
| Czas przeżycia bez progresji |                                                 |                                                                 |
| Mediana czasu (miesiące)     | 6,2                                             | 10,6                                                            |
| Współczynnik ryzyka          |                                                 | 0,54                                                            |
| Wartość p                    |                                                 | <0,0001                                                         |
| Całkowity odsetek odpowiedzi |                                                 |                                                                 |
| Odsetek (%)                  | 34,8                                            | 44,8                                                            |
| 95% przedział ufności        | 30,2 – 39,6                                     | 39,9 – 49,8                                                     |
| Wartość p                    |                                                 | 0,0036                                                          |
| Czas trwania odpowiedzi      |                                                 |                                                                 |
| Mediana czasu (miesiące)     | 7,1                                             | 10,4                                                            |
| 27-75 percentyl (miesiące)   | 4,7 – 11,8                                      | 6,7 – 15,0                                                      |

<sup>a</sup> 5 mg/kg co dwa tygodnie

<sup>b</sup> w stosunku do ramienia kontrolnego

#### Dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Nasilenie głównych działań toksycznych irynotekanu (np. leukoneutropenia i biegunka) jest związane z ekspozycją (AUC) na macierzysty lek i metabolit – SN-38. W monoterapii zauważono znaczącą korelację pomiędzy toksycznością hematologiczną (zmniejszenie liczby białych krwinek i granulocytów obojętnochłonnych (w nadirze) lub nasileniem biegunki, a wartościami AUC zarówno irynotekanu jak i metabolitu SN-38.

#### **Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1**

Jednym ze szlaków metabolicznych, inaktywujących czynny metabolit irynotekanu SN-38 jest glukoronidacja do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G), zachodząca pod wpływem enzymu urydynodifosfo-glukuronylotransferazy 1A1 (UGT1A1). Aktywność UGT1A1 zmniejszona jest u osób z polimorfizmem UGT1A1\*28 lub z wrodzonym niedoborem UGT1A1 (zespół Criglera-

Najjara typu 1 oraz 2). SN-38 jest metabolizowany do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G) z udziałem urydynodifosfo-glukuronylotransferazy. Dane z metaanalizy wskazują, że u osób z wrodzonym niedoborem UGT1A1 (zespół Criglera-Najjara typu 1 oraz 2) oraz u osób homozygotycznych pod względem allelu UTG1A1\*28 (Zespół Gilberta) występuje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej (stopień III-IV) po podaniu irynotekanu w dawkach umiarkowanych lub dużych ( $>150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ). Związek pomiędzy genotypem UGT1A1 i występowaniem biegunki, wywołanej irynotekaniem nie jest jasny.

W przypadku podawania irynotekanu pacjentom będącym homozygotami pod względem polimorfizmu UTG1A1\*28 należy podać rutynową, początkową dawkę irynotekanu. Jednakże, w oparciu o związek pomiędzy genotypem i toksycznością hematologiczną, osoby będące homozygotami dla UTG1A1\*28 należy intensywniej monitorować czy nie występuje u nich toksyczność hematologiczna. W razie wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności podczas wcześniejszego leczenia, można rozważyć zmniejszenie dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo o ile dokładnie zmniejszyć dawkę w tej populacji pacjentów, należy rozważyć dalsze dostosowanie dawkowania na podstawie indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U 60 pacjentów w badaniu I fazy przy stosowaniu schematu dawkowania od 100 do 750  $\text{mg/m}^2 \text{ pc.}$  we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co trzy tygodnie irynotekan wykazywał dwu- lub trójfazowy profil eliminacji. Średnia wartość klirensu osoczkowego wynosiła 15  $\text{l/h/m}^2 \text{ pc.}$  i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) wynosiła 157  $\text{l/m}^2$ . Średni okres półtrwania irynotekanu w osoczu w fazie pierwszej modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w fazie drugiej – 2,5 godziny, i w końcowej fazie - 14,2 godziny. SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej 13,8 godzin. Średnie maksymalne stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu, pod koniec wlewu w zalecanej dawce 350  $\text{mg/m}^2 \text{ pc.}$ , wynosiły odpowiednio 7,7  $\mu\text{g/ml}$  i 56  $\text{ng/ml}$ , i średnie wartości pola pod krzywą (AUC) odpowiednio 34  $\mu\text{g.h/ml}$  i 451  $\text{ng.h/ml}$ . Dużą zmienność międzysobniczą parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono u 148 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami leczonych z zastosowaniem różnych schematów i różnych dawek w badaniach II fazy. Parametry farmakokinetyczne oceniane za pomocą trójprzedziałowego modelu były podobne do obserwowanych w badaniach I fazy. Wszystkie badania wykazały, że ekspozycja na irynotekan (CPT-11) i SN-38 wzrasta proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11, ich parametry farmakokinetyki są niezależne od liczby poprzednich cykli i schematu podawania.

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

Badania wyważania masowego i metabolizmu z użyciem leku znakowanego  $^{14}\text{C}$  wykazały, że ponad 50% dawki irynotekanu podanej dożylnie wydala się w postaci niezmienionej, 33% z kałem głównie w żółci, a 22% z moczem.

Dwa szlaki metaboliczne, każdy dotyczy przynajmniej 12% dawki:

- Hydroliza przy udziale karboksylolizy do aktywnego metabolitu SN-38, SN-38 jest eliminowany głównie przez sprzężanie z kwasem glukuronowym i następnie z żółcią i moczem (mniej niż 0,5% dawki irynotekanu). Glukuronid SN-38 prawdopodobnie jest następnie hydrolizowany w jelicie.
- Oksydacja z udziałem enzymów cytochromu P450 3A powodująca otwarcie zewnętrznego pierścienia piperydyny oraz powstanie pochodnej kwasu aminowalerianowego (aminopentanowego) (APC) i głównej pochodnej aminowej (NPC).

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

Klirens irynotekanu jest obniżony o około 40% u pacjentów z bilirubinemią od 1,5 do 3 razy większą niż górny poziom normy. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc. prowadzi do uzyskania stężenia leku w surowicy porównywalnego ze stężeniami uzyskiwanymi u pacjentów chorych na raka z prawidłowymi parametrami czynności wątroby, którym podano 350 mg/m<sup>2</sup> pc.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wykazano mutagenne działanie irynotekanu i SN-38 *in vitro* w teście aberracji chromosomalnych na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) jak również *in vivo* w teście mikrojądrowym na myszach. Jednakże nie wykazano działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano raz w tygodniu przez 13 tygodni maksymalną dawkę 150 mg/m<sup>2</sup> pc. (mniej niż połowę zalecanej dawki dla człowieka) nie odnotowano guzów związanych z leczeniem w ciągu 91 tygodni po zakończeniu leczenia.

Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki i podaniu wielokrotnym prowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne obserwowano w układzie krwiotwórczym i limfatycznym. U psów odnotowano opóźnioną biegunkę z towarzyszącą atrofią i martwicą ogniskową błony śluzowej jelita. U psów obserwowano także łysienie. Nasilenie tych objawów było zależne od dawki i przemijające.

Irynotekan był teratogeny u szczurów i królików w dawkach mniejszych niż dawki terapeutyczne dla ludzi. U potomstwa z wadami morfologicznymi, szczurów, które otrzymywały irynotekan, wykazano zmniejszenie płodności. Nie obserwowano tego u potomstwa morfologicznie prawidłowego. U ciężarnych szczurek, waga łożyska była zmniejszona, i potomstwo wykazywało zmniejszoną żywotność płodową i zwiększoną częstość występowania nieprawidłowych zachowań.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sorbitol  
Kwas mlekowy  
Kwas solny  
Sodu wodorotlenek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego IRINOTECAN STADA nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.3.

### **6.3 Okres ważności**

Nie otwarte fiolki: 2 lata.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność użytkową chemiczną i fizyczną przez 24 godziny w temp. 2-8 °C i 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba, że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania produktu.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiołki produktu IRINOTECAN STADA, roztwór do infuzji w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna fiołka o pojemności 2, 5, 15 lub 25 mg z oranżowego szkła typu 1, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej pokrytej fluorożywicą i aluminiowym uszczelnieniem z polipropylenową nakładką w tekturowym pudełku.

Fiołka pakowana jest w plastikową folię ochronną.

### *Wielkość opakowań:*

- 1 fiołka zawierająca 2 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
- 1 fiołka zawierająca 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
- 1 fiołka zawierająca 15 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.
- 1 fiołka zawierająca 25 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

### *Stosowanie*

Tak jak w przypadku innych środków przeciwnowotworowych posługując się produktem IRINOTECAN STADA należy zachować ostrożność.

Rozcieńczanie powinno być wykonywane przez wyszkolony personel, w warunkach pełnej aseptyki i w przeznaczonych do tego miejscach. Należy podjąć środki ostrożności zapobiegające kontaktowi ze skórą i błonami śluzowymi.

### *Instrukcje rozcieńczenia*

IRINOTECAN STADA koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczony jest do stosowania w infuzji wyłącznie po rozcieńczeniu przed podaniem w zalecanych rozpuszczalnikach: 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji lub 5% roztworze glukozy do infuzji. Aseptycznie pobrać wymaganą ilość produktu IRINOTECAN STADA do roztworu z fiołki za pomocą skalibrowanej strzykawki i wstrzyknąć do worka lub butelki z płynem infuzyjnym o pojemności 250 ml zawierającej 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy. Następnie płyny do infuzji należy dokładnie wymieszać ręcznie, ruchem obrotowym.

W przypadku zauważenia osadu w fiołkach lub po rozcieńczeniu, produkt należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami dla środków cytotoksycznych.

Produkt po rozcieńczeniu jest przejrzystym, bezbarwnym do jasnożółtego roztworem do infuzji.

Środki ostrożności dotyczące przygotowania roztworu do infuzji irynotekanu:

1. Należy wykonywać w komorze ochronnej z użyciem ochronnych ubrań i rękawic. Jeżeli nie jest dostępna komora ochronna, należy zastosować maskę na usta i okulary ochronne.
2. Otwarte opakowania, takie jak fiołki lub butelki do infuzji oraz zużyte kaniule, strzykawki, cewniki, rurki oraz resztki niewykorzystanego cytostatyku należy uważać za niebezpieczne odpady i należy zniszczyć zgodnie z lokalnymi procedurami usuwania niebezpiecznych odpadów.
3. W przypadku rozlania roztworu należy przestrzegać zaleceń poniżej:
  - należy założyć ubranie ochronne;
  - należy zebrać rozbite szkło i umieścić w pojemniku na niebezpieczne odpady;
  - zanieczyszczona powierzchnie należy odpowiednio spłukać obfitą ilością zimnej wody;

- spłukaną powierzchnię należy następnie dokładnie wytrzeć i materiał użyty do wycierania należy usunąć jak niebezpieczny odpad.
- 4. W przypadku kontaktu ze skórą produktu IRINOTECAN STADA należy spłukać dużą ilością płynącej wody i następnie umyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi zmyć powierzchnie kontaktu dokładnie wodą. W przypadku uczucia dyskomfortu należy skontaktować się z lekarzem.
- 5. Jeśli dojdzie do przypadkowego kontaktu irynotekanu z oczami, należy dokładnie przemyć je dużą ilością wody. Natychmiast skontaktować się z okulistą.

#### *Usuwanie*

Wszystkie materiały używane do przygotowania lub w inny sposób stykające się z irynotekanem należy zniszczyć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi usuwania odpadów produktów cytotoksycznych.

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

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 16341

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

18.01.2010

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.04.2013