

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irinotecan Seacross 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 20 mg *Irinotecan hydrochloridum trihydratum* trójwodnego chlorowodorku irynotekanu, co odpowiada 17,33 mg irynotekanu. Jedna fiolka o pojemności 2 ml zawiera 40 mg trójwodnego chlorowodorku irynotekanu, co odpowiada 34,66 mg irynotekanu. Jedna fiolka o pojemności 5 ml zawiera 100 mg trójwodnego chlorowodorku irynotekanu, co odpowiada 86,65 mg irynotekanu. Jedna fiolka o pojemności 15 ml zawiera 300 mg trójwodnego chlorowodorku irynotekanu, co odpowiada 259,95 mg irynotekanu. Jedna fiolka o pojemności 25 ml zawiera 500 mg trójwodnego chlorowodorku irynotekanu, co odpowiada 433,25 mg irynotekanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sorbitol

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Sterylny, przezroczysty żółty stężony roztwór o pH 3,0 - 4,0 i osmolarności 265-320 mosmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irinotecan Seacross jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka okrężnicy i odbytnicy:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii w związku z zaawansowanym rakiem,
- w monoterapii u pacjentów po bezskutecznym leczeniu 5-fluorouracylem.

Irinotecan Seacross w skojarzeniu z cetuksymabem wskazany jest do stosowania w leczeniu pacjentów z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. Epidermal Growth Factor Receptor) wskazującym na przerzutowy rak okrężnicy lub odbytnicy z genem KRAS typu dzikiego, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii w związku z rakiem przerzutowym, lub po bezskutecznej terapii cytostatycznej z udziałem irynotekanu (patrz punkt 5.1).

Irinotecan Seacross w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym oraz bevacizumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka odbytnicy lub okrężnicy.

Irinotecan Seacross w skojarzeniu z kapecytabiną oraz z bevacizumabem lub bez bevacizumabu jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego nabłonkowego raka okrężnicy i odbytnicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lek przeznaczony jest wyłącznie do leczenia dorosłych. Roztwór do infuzji Irinotecan Seacross należy podawać do żyły obwodowej lub centralnej.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Irynotekan jest cytostatykiem. Informacje o rozcieńczaniu i specjalnych środkach ostrożności dotyczących usuwania, rozcieńczenia i przygotowania leku do stosowania znajdują się w punkcie 6.6.

Irynotekanu nie należy podawać w bolusie dożylnym lub infuzji dożylnej krótszej niż 30 minut lub dłuższej niż 90 minut.

Zalecane dawkowanie

Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych):

Zalecana dawka Irinotecan Seacross wynosi 350 mg/m² i jest podawana raz na trzy tygodnie, w infuzji dożylnej trwającej od 30 do 90 minut (patrz punkt 4.4 i 6.6).

Terapia skojarzona (u pacjentów wcześniej nieleczonych):

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5- fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) zostało ocenione w poniższych schematach dawkowania (patrz punkt 5.1):

- Podawanie Irinotecan Seacross z 5FU/FA co 2 tygodnie

Zalecana dawka <nazwa leku> wynosi 180 mg/m² raz na 2 tygodnie w infuzji dożylnej trwającej od 30 do 90 minut, po zakończeniu której następuje infuzja dożylna kwasu folinowego i 5-fluorouracylu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania Irinotecan Seacross jednocześnie z cetuksymabem można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego opracowanej dla cetuksymabu.

Zwykle stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnich cyklach poprzedzających leczeniu z udziałem irynotekanu. Irinotecan Seacross nie może być podawany wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu infuzji cetuksymabu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania bevacizumabu można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego opracowanej dla tego produktu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania w skojarzeniu z kapecytabiną można znaleźć w punkcie 5.1 oraz w Charakterystyce Produktu Leczniczego opracowanej dla tego produktu.

Modyfikacje dawkowania

Irinotecan Seacross można podać po zmniejszeniu się nasilenia działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 według skali toksyczności NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) i całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z podawaniem leku.

Kolejny kurs terapii należy rozpocząć od zmniejszonej dawki Irinotecan Seacross i 5-FU (jeśli jest stosowany)

w zależności od najwyższego stopnia działań niepożądanych, które wystąpiły po poprzedniej infuzji. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby mogły ustąpić działania niepożądane związane z podawaniem leku.

Dawkę Irinotecan Seacross i/lub 5-FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć o 15-20% w razie 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).

W przypadku jednoczesnego stosowania cetuksymabu z irynotekanem, należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania cetuksymabu zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego produktu. W skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m² dwa razy na dobę zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego kapecytabiny. Należy także stosować się do zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania w reżimie skojarzeniowym zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Czas trwania leczenia

Leczenie Irinotecan Seacross należy kontynuować aż do wystąpienia obiektywnie stwierdzonej progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: W monoterapii: U pacjentów ze stanem sprawności ≤ 2 wg WHO dawkę początkową Irinotecan Seacross należy dostosować do stężenia bilirubiny (do 3-krotnej wartości górnej granicy normy (ULN)). U tych pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50%, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), dlatego ryzyko toksyczności hematologicznej jest większe. W tej grupie pacjentów zaleca się cotygodniowe wykonywanie pełnych badań krwi.

- u pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 razy większe niż górna granica normy, zalecana dawka Irinotecan Seacross wynosi 350 mg/m²,
- u pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3-krotnie większe niż górna granica normy, zalecana dawka Irinotecan Seacross wynosi 200 mg/m²,
- pacjenci, u których stężenie bilirubiny jest większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, nie powinni być leczeni Irinotecan Seacross (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak jest danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych irynotekanem w terapii skojarzonej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie zaleca się stosowania Irinotecan Seacross u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ produktu nie badano w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie prowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak w tej grupie pacjentów należy ostrożnie ustalać dawkę leku w związku z częstszym pogorszeniem czynności narządów. Pacjenci z tej grupy wymagają bardziej intensywnego monitorowania (patrz punkty 4.4).

Dzieci: Irynotekanu nie należy podawać dzieciom.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i/lub niedrożność jelit (patrz punkt 4.2).
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości na trójwodny chlorowodorek irynotekanu lub na substancję pomocniczą roztworu do infuzji Irinotecan Seacross w wywiadzie.
- Laktacja (patrz punkty 4.6 i 4.4).
- Stężenie bilirubiny ponad 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego.
- Stan sprawności >2 wg WHO.
- Jednoczesne stosowanie dziurawca (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe przeciwwskazania dotyczące cetuksymabu, bevacizumabu lub kapecytabiny zawarte są w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla tych produktów.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

- U pacjentów z dużym ryzykiem toksyczności, zwłaszcza znajdujących się w stanie sprawności =2 wg WHO.
- W nielicznych przypadkach, gdy pacjenci nie są w stanie stosować się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowej i przedłużonej terapii przeciwbiegunkowej i picia dużych ilości napojów po wystąpieniu opóźnionej biegunki). W takich przypadkach zaleca się hospitalizację pod ścisłą obserwacją.

Irynotekan w monoterapii jest zwykle stosowany w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie. Niemniej jednak, w przypadku pacjentów wymagających ściślejszej kontroli lub szczególnie zagrożonych ciężką neutropenią można wziąć pod uwagę schemat podawania leku raz na tydzień (patrz punkt 5).

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o ryzyku opóźnionej biegunki, która może wystąpić po upływie ponad 24 godzin po podaniu irynotekanu i w każdej chwili przed kolejnym podaniem leku. W monoterapii pierwszy płynny stolec występował średnio piątego dnia po infuzji irynotekanu. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego o wystąpieniu biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Do grupy pacjentów szczególnie podatnych na wystąpienie biegunki należą pacjenci po uprzedniej radioterapii okolic brzucha/miednicy, pacjenci z hiperleukocytozą w badaniu wyjściowym, pacjenci w stanie sprawności ≥ 2 wg WHO i kobiety. Biegunka, jeśli nie jest odpowiednio leczona, może zagrażać życiu pacjenta, szczególnie w przypadku występującej jednocześnie neutropenii.

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

Aktualnie zalecana terapia przeciwbiegunkowa obejmuje duże dawki loperamidu (dawka początkowa 4 mg, następnie dawka 2 mg podawana co 2 godziny). Terapię należy kontynuować przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego płynnego stolca. Nie wolno modyfikować dawki. W takich dawkach w żadnym przypadku nie powinno się podawać loperamidu dłużej niż przez 48 godzin, ze względu na ryzyko niedrożności porażennej jelit, i krócej niż przez 12 godzin.

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

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

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

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

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

Hematologia

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

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie hematologiczne działania niepożądane zaleca się zmniejszenie dawki w dalszym stosowaniu leku (patrz punkt 4.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

Przed rozpoczęciem terapii oraz przed każdym cyklem terapii należy wykonać testy czynnościowe wątroby.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny od 1,5 do 3-krotnie większego niż wartość górnej granicy normy jest zmniejszony klirens irynotekanu (patrz punkt 5.2) i stąd większe ryzyko toksyczności hematologicznej. U tej grupy pacjentów należy co tydzień wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi jak w przypadku pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 3 razy większe niż wartość górnej granicy normy, (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem irynotekanu zaleca się profilaktyczne podanie leku przeciwwymiotnego. Nudności i wymioty były zgłaszane często. Pacjenci, u których wystąpią wymioty i opóźniona biegunka, powinni być możliwie jak najszybciej hospitalizowani.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (wczesna biegunka oraz inne objawy, takie jak pocenie się, skurcze brzucha, zwężenie źrenic i zwiększone wydzielanie śliny), o ile nie ma ku temu przeciwwskazań, należy podać siarczan atropiny (podskórnie, w dawce 0,25 mg (patrz punkt 4.8)).

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

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas leczenia irynotekanem niezbyt często może wystąpić śródmiąższowe zapalenie płuc objawiające się zmianami naciekowymi w płucach. Śródmiąższowe zapalenie płuc może prowadzić do śmierci. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka rozwoju śródmiąższowego zapalenia płuc są: stosowanie leków pneumotoksycznych, radioterapia oraz podawanie czynników stymulujących rozwój kolonii. U pacjentów z czynnikami ryzyka należy przed leczeniem oraz podczas leczenia irynotekanem prowadzić uważną obserwację ewentualnych objawów ze strony układu oddechowego.

Wynaczynienie

Ponieważ nie wiadomo, czy irynotekan powoduje powstawanie pęcherzy, należy zwrócić uwagę na unikanie wynaczynienia, i należy zwracać uwagę na objawy zapalne w miejscu infuzji. W przypadku wystąpienia wynaczynienia zaleca się przemycie miejsca wynaczynienia i przyłożenie okładu z lodu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na częstsze zaburzenia czynności narządów wewnętrznych, a zwłaszcza wątroby, u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność, planując wielkość dawki irynotekanu (patrz punkt 4.2).

Przewlekła choroba zapalna jelit i/lub niedrożność jelit

Dopóki nie ustąpi niedrożność jelit, pacjentom nie wolno podawać irynotekanu (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Zaburzenia serca

Incydenty niedokrwienia mięśnia sercowego po leczeniu irynotekaniem obserwowano głównie u chorych z podstawową chorobą serca, innymi znanymi czynnikami ryzyka chorób serca lub uprzednio poddanych chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.8).

W związku z tym należy prowadzić ścisłą obserwację pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka i podjąć kroki w kierunku zminimalizowania wszelkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie, nadciśnienie i hiperlipidemia)

Działanie immunosupresyjne/zwiększona podatność na infekcje:

Podawanie szczepionek żywych lub zawierających żywe, atenuowane wirusy chorym z obniżoną odpornością spowodowaną chemioterapeutykami łącznie z irynotekaniem może spowodować poważne lub śmiertelne zakażenia. Należy unikać szczepienia żywą szczepionką u pacjentów otrzymujących irynotekan. Można podawać szczepionki zawierające zabite lub inaktywowane wirusy; jednakże odpowiedź na takie szczepionki może być osłabiona.

Inne

Ze względu na zawartość sorbitolu, produkt nie nadaje się do stosowania w przypadku wrodzonej nietolerancji fruktozy. W sporadycznych przypadkach występowały: zaburzenia czynności nerek, niedociśnienie lub niewydolność krążenia u pacjentów odwodnionych na skutek biegunki i/lub wymiotów albo posocznicy. Pacjenci otrzymujący irynotekan muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i co najmniej przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z silnymi inhibitorami (np. ketokonazolu) lub z induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, dziurawcem), gdyż może to zmieniać 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 hamującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Ponieważ irynotekan ma działanie hamujące na czynność cholinesterazy, leki hamujące czynność cholinesterazy mogą przedłużyć blokadę nerwowo-mięśniową wywołaną przez suksametonium i usuwać blokadę nerwowo-mięśniową po lekach niedepolaryzujących.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych indukujących cytochrom CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) zmniejsza narażenie na działanie irynotekanu, SN-38 i glukuronidu SN-38 oraz ogranicza efekty farmakodynamiczne.

Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych powodował zmniejszenie AUC SN-38 i glukuronidu SN-38 o 50% lub więcej. Poza indukcją enzymów cytochromu P-450 3A wzmożona glukuronidacja i wzmożone wydalenie żółciowe mogą odgrywać rolę w ograniczeniu narażenia na działanie irynotekanu oraz jego metabolitów.

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

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

W małym badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym stosowano jednocześnie irynotekan w dawce 350 mg/m² oraz dziurawiec (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w surowicy o 42%.

Dziurawiec podwyższa stężenie SN-38 w surowicy. Dlatego nie należy stosować irynotekanu jednocześnie z dziurawcem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schemacie terapii skojarzonej nie wpływa na parametry farmakokinetyczne irynotekanu.

Siarczan atazanawiru, jednoczesne podawanie siarczanu atazanawiru, inhibitora CYP3A4 oraz UGT1A1, mają potencjalną możliwość zwiększenia układowej ekspozycji na SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu. Lekarze powinni wziąć to pod uwagę w przypadku jednoczesnego podawania tych leków.

Interakcje wspólne dla wszystkich cytostatyków

Powszechne jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych z powodu zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowych w chorobach nowotworowych. Jeśli zalecane są leki przeciwzakrzepowe antagoniści witaminy K, wymagana jest zwiększona częstotliwość kontroli INR (ang. international normalised ratio) ze względu na ich wąski indeks terapeutyczny, wysoką zmienność wewnątrzsobniczą trombogenności krwi oraz możliwość interakcji pomiędzy doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i chemioterapią przeciwnowotworową.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

- Szczepionka przeciwko żółtej febrze; ryzyko śmiertelnej uogólnionej reakcji na szczepionki

Jednoczesne stosowanie niezalecane

- Szczepionki zawierające żywe, atenuowane wirusy (z wyjątkiem żółtej febry); ryzyko układowej choroby mogącej zagrażać życiu (np. infekcji). Ryzyko to wzrasta u pacjentów, którzy mają już osłabioną odporność w związku ze swoją chorobą podstawową.

Stosowanie szczepionek inaktywowanych, jeżeli takie istnieją (choroba Heinego-Medina)

- Fenytoina; ryzyko nasilenia drgawek spowodowanego obniżeniem wchłaniania fenytoiny w przewodzie pokarmowym przez lek cytostatyczny, lub ryzyko zwiększenia toksyczności z powodu podwyższonego metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę.

Jednoczesne stosowanie do rozważenia

- Cyklosporyna, takrolimus; nadmierna immunosupresja z ryzykiem zaburzeń limfoproliferacyjnych.

Brak jest dowodów na to, że profil bezpieczeństwa irynotekanu zmienia się pod wpływem stosowania cetuksymabu i odwrotnie.

Wyniki dedykowanego badania interakcji typu lek-lek wykazały brak istotnego działania bevacizumabu na farmakokinetykę irynotekanu i jego aktywnego metabolitu SN-38. Jednakże nie wyklucza to zwiększenia toksyczności z powodu ich właściwości farmakologicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych o stosowaniu irynotekanu u kobiet ciężarnych. U zwierząt udowodniono embriotoksyczne i teratogenne działanie irynotekanu. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach oraz mechanizmie działania irynotekanu, Irinotecan Seacross nie należy stosować w okresie ciąży chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania irynotekanu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety z potencjałem rozrodczym oraz mężczyźni otrzymujący irynotecan muszą stosować skuteczną antykoncepcję w czasie i przez przynajmniej odpowiednio jeden miesiąc i trzy miesiące po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

W mleku samic szczurów wykryto irynotecan znakowany ^{14}C . Nie wiadomo, czy **Irinotecan Seacross** przenika do mleka ludzkiego. Podczas leczenia Irinotecan Seacross należy przerwać karmienie piersią w związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt (patrz punkt 4.3)

Płodność

Brak jest danych o działaniu irynotekanu na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano działania niepożądane irynonektanu na płodność potomstwa (patrz punkt 5.3).

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

Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zawrotów głowy i zaburzeń widzenia, w ciągu 24 godzin od podania, oraz przestrzec ich przed prowadzeniem pojazdów lub obsługą urządzeń mechanicznych w razie wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisane poniżej odnoszą się do irynotekanu. Brak jest dowodów, by cetuksymab zmieniał profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie. Podczas jednoczesnego stosowania z cetuksymabem dodatkowe działania niepożądane były takie, jakich się spodziewano w związku z zastosowaniem cetuksymabu (m.in. wysypka trądzikopodobna - 88%). Informacje dotyczące reakcji niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem irynotekanu z cetuksymabem można także znaleźć w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego tych produktów.

Dane dotyczące działań niepożądanych związanych z równoczesnym stosowaniem bevacizumabu można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla tego leku.

Niepożądane reakcje na lek zgłaszane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem, oprócz reakcji obserwowanych w monoterapii kapecytabiną lub przy wyższej grupie częstości występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną, obejmują: *Bardzo często, niepożądane reakcje na lek wszystkich stopni: zatorowość/zakrzepica; Często,*

niepożądane reakcje na lek wszystkich stopni: reakcja nadwrażliwości, choroba niedokrwienna/zawał serca; *Często, niepożądane reakcje na lek 3 stopnia i 4 stopnia:* gorączka neutropeniczna. Pełne informacje dotyczące działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kapecytabiny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Niepożądane reakcje na lek 3 stopnia i 4 stopnia zgłaszane u pacjentów leczonych kapecytabiną w terapii skojarzeniowej z irynotekaniem i bevacizumabem, oprócz reakcji obserwowanych w monoterapii kapecytabiną lub obserwowanych przy wyższej trupie częstości występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną, obejmują: *Często, niepożądane reakcje na lek 3 i 4 stopnia:* neutropenia, zatorowość/zakrzepica, nadciśnienie i choroba niedokrwienna /zawał serca. Pełne informacje dotyczące działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kapecytabiny i bevacizumabu można znaleźć w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny i bevacizumabu.

Wymienione niżej działania niepożądane, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu, pochodzą z wyników badań grupy 765 pacjentów otrzymujących lek w zalecanej dawce 350 mg/m² w monoterapii i grupy 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 następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia żołądka i jelit

Opóźniona biegunka

Biegunka (występująca po ponad 24 godzinach od podania leku) jest działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę irynotekanu.

W monoterapii:

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania podczas biegunki. Spośród ocenianych cykli leczenia ciężką biegunkę obserwowano w 14% cykli. Średni czas od infuzji irynotekanu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosił pięć dni.

W terapii skojarzonej:

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

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

Nudności i wymioty

W monoterapii:

Bardzo często: Ostre nudności i wymioty wystąpiły u 10% pacjentów, u których stosowano leki przeciwwymiotne.

W terapii skojarzonej:

Często: Odsetek ciężkich nudności i wymiotów był mniejszy (odpowiednio 2,1% i 2,8% pacjentów).

Odwodnienie

Często: Zgłaszano przypadki odwodnienia związanego z biegunką i/lub wymiotami.

Niezbyt często: Obserwowane przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności sercowo-kążeńiowej u pacjentów, którzy byli odwodnieni z powodu biegunki i/lub wymiotów.

Inne zaburzenia żołądka i jelit

Często: Zaparcia związane z zastosowaniem irynotekanu i/lub loperamidu obserwowano:

- w monoterapii u mniej niż 10% pacjentów
- i w terapii skojarzonej u 3,4% pacjentów.

Niezbyt często: Niedrożność jelit lub krwawienie żołądkowo-jelitowe.

Rzadko: Zapalenie okrężnicy (w tym zapalenie kątnicy), niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy oraz perforacja jelit. Inne objawy o łagodnym przebiegu to: brak łaknienia, bóle brzucha i zapalenie błony śluzowej.

Były rzadkie przypadki objawowego lub bezobjawowego zapalenia trzustki związane z leczeniem irynotekanem.

Zaburzenia krwi

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę. Neutropenia była odwracalna i niekumulacyjna, a średni czas do jej największego nasilenia wynosił 8 dni, zarówno w przypadku monoterapii jak i w terapii skojarzonej.

W monoterapii:

Bardzo często: Neutropenię obserwowano u 78,7% pacjentów, przy czym u 22,6% pacjentów w postaci ciężkiej (liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła $< 500/\text{mm}^3$). Spośród ocenionych cykli leczenia u 18% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$, w tym u 7,6% liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż $500/\text{mm}^3$.

Całkowite wyleczenie uzyskano po 22 dniach.

Często: Gorączkę z ciężką neutropenią stwierdzono u 6,2% pacjentów i w 1,7% cykli leczenia.

U około 10,3% pacjentów (2,5% cykli leczenia) wystąpiły zakażenia, które u około 5,3% pacjentów (1,1% cykli leczenia) wiązały się z ciężką neutropenią a w 2 przypadkach były przyczyną zgonu.

Niedokrwistość stwierdzono u 58,7% pacjentów (8% z hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$ i 0,9 % z hemoglobina $< 6,5 \text{ g/dl}$).

Trombocytopenię ($< 100\,000 / \text{mm}^3$) odnotowano u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli leczenia, w tym liczbę płytek krwi $< 50\,000 / \text{mm}^3$ u 0,9% pacjentów i w 0,2% cykli leczenia

W ciągu 22 dni wyleczenie nastąpiło u prawie wszystkich pacjentów.

W terapii skojarzonej:

Bardzo często: Neutropenie obserwowano u 82,5% pacjentów, przy czym u 9,8% w postaci ciężkiej (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 500 / \text{mm}^3$). Spośród ocenionych cykli leczenia u 67,3% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż 1000/mm, w tym u 2,7% liczba granulocytów obojętnochłonnych była mniejsza niż 500/mm³.

Całkowite wyleczenie uzyskano po 7-8 dniach.

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

U około 2% pacjentów (0,5% cykli leczenia) wystąpiły zakażenia, które u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli leczenia) wiązały się z ciężką neutropenią, a w 1 przypadku były przyczyną zgonu.

Niedokrwistość odnotowano u 97,2% pacjentów (2,1% z hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$).

Trombocytopenię ($< 100\,000 / \text{mm}^3$) obserwowano u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli leczenia. Nie obserwowano ciężkiej trombocytopenii ($< 50\,000 / \text{mm}^3$).

Bardzo rzadko: Po dopuszczeniu produktu do obrotu odnotowano jeden przypadek obwodowej (trombocytopenii z obecnością przeciwciał przeciwplatek).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: U pacjentów z posocznicą obserwowano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności sercowo-kłębowej.

Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu infuzji

Ostry zespół cholinergiczny

Ciężki, przemijający, ostry zespół cholinergiczny wystąpił u 9% pacjentów w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów w terapii skojarzonej. Główne objawy tego zespołu określono jako: wczesną biegunkę oraz wiele innych objawów w tym bóle brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, pocenie się, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie i zwiększone wydzielanie śliny, występujące w ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu infuzji dożylną irynotekanu. Wymienione objawy ustępowały po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Astenia o ciężkim przebiegu występowała u mniej niż 10% pacjentów leczonych w monoterapii oraz u 6,2% leczonych w terapii skojarzonej. Nie ustalono wyraźnego związku przyczynowego między tymi objawami a podawaniem irynotekanu. Gorączka bez zakażenia oraz bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 12% chorych leczonych w monoterapii oraz u 6,2% chorych leczonych w terapii skojarzonej.

Niezbyt często: Odnotowano łagodną reakcję w miejscu podania leku.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia układu oddechowego

Niezbyt często: Śródmiąższowe zapalenia płuc objawiające się naciekami płucnymi. Wśród objawów wczesnych obserwowano uczucie duszności (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/anafilaktoidalne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Rzadko: Wczesne objawy takie jak: skurcze mięśniowe oraz parestezja.

Badania diagnostyczne

Często: W monoterapii obserwowano przemijający i łagodny lub umiarkowany wzrost stężenia aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej albo bilirubiny w surowicy, odpowiednio u 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów bez przerzutów do wątroby.

Przemijające, lekkie lub umiarkowane zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy występowało u 7,3% pacjentów. W terapii skojarzonej zaobserwowano przemijające stężenie bilirubiny w surowicy stopnia 3 odpowiednio u 1% pacjentów.

Bardzo często: W terapii skojarzonej: przemijające stężenie w surowicy (stopnia 1 i 2) albo aminotransferaz (AIAT, AspAT), fosfatazy alkalicznej albo bilirubiny stwierdzano odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez przerzutów do wątroby. Przemijający stopień 3 zaobserwowano u 0%, 0%, 0% and 1% pacjentów odpowiednio. Stopnia 4 nie zaobserwowano.

Bardzo rzadko: Wzrost amylazy i/lub lipazy.

Rzadko: Hipokaliemia i hiponatremia głównie w związku z występowaniem biegunki i wymiotów.

Zaburzenia z układu nerwowego

Bardzo rzadko: Przemijające zaburzenia mowy związane z infuzją irynotekanu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu
Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ul. Żąbkowska 41
PL-03 736 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu po podaniu dawki leku około dwukrotnie większej niż zalecana dawka terapeutyczna, które może zakończyć się śmiercią. Do najbardziej istotnych działań niepożądanych należały ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie ma antidotum na irynotekan. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, zapobiegające odwodnieniu w wyniku biegunki oraz leczyć powikłania związane z zakażeniami.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne

Lek cytostatyczny, inhibitor topoizomerazy I: Kod ATC: L01XX19

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, który działa jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. W większości tkanek jest metabolizowany przez karboksyloesterazę do SN-38. Związek ten jest bardziej czynny niż irynotekan w oczyszczonej topoizomerazie I i ma silniejsze działanie cytotoksyczne wobec kilku linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich.

Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN-38 powoduje jednoniciowe uszkodzenia DNA, co blokuje replikację DNA i jest przyczyną cytotoksycznego działania leku. To działanie cytotoksyczne jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S.

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

Ponadto irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* przeciwko modelowym nowotworom mysim (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MAI6/C, gruczolakoraki okrężnicy C38 i C51) i przeciwko nowotworom ludzkim ksenogenicznym (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka MX-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan przeciwdziała również nowotworom wykazującym ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczka P388 oporna na winkrystynę i doksorubicynę).

Oprócz działania przeciwnowotworowego, najistotniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest działanie hamujące acetylocholinoesterazę.

Dane kliniczne

W terapii skojarzonej pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym nabłonkowym rakiem okrężnicy i odbytnicy

W skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym:

Badanie III fazy przeprowadzono z udziałem 385 pacjentów z uprzednio nieleczonym przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy, którzy otrzymali irynotekan jako leczenie pierwszego rzutu w schemacie dawkowania dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub tygodniowym. W każdym schemacie dwutygodniowym, pierwszego dnia po podaniu irynotekanu w dawce 180 mg/m² pacjenci otrzymali kwas folinowy (200 mg/m² we infuzji trwającej 2 godziny) i 5-fluorouracyl (400 mg/m² w bolusie dożylnym, po którym podano 600 mg/m² w infuzji dożylnej trwającej 22 godziny). W drugim dniu kwas folinowy i 5-fluorouracyl podano w tych samych dawkach i według tego samego schematu podawania. W schemacie tygodniowym, po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m² podawano kwas folinowy (500 mg/m² w infuzji dożylnej trwającej dwie godziny), a następnie 5-fluorouracyl (2300 mg/m² w infuzji 24- godzinnej) przez sześć tygodni.

Skuteczność irynotekanu w terapii skojarzonej wg schematów dawkowania opisanych powyżej oceniono u 198 pacjentów:

	Schematy terapii skojarzonej (n=198)		Schemat tygodniowy (n=50)		Schemat dwutygodniowy (n=148)	
	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +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	
Średni czas do postępu choroby (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
wartość p	P<0,001		NZ		P=0,001	
Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
wartość p	NZ		P=0,043		NZ	
Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby (miesiące)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
wartość p	P<0,001		NZ		P=0,003	
Średni czas 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	
Średni czas	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0

przeżycia (miesiące)						
wartość p	P=0,028		NZ		P=0,041	

FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NZ: nieznaczący

* - wg analizy grup pacjentów zgodnie z protokołem

W schemacie tygodniowym ciężka biegunka wystąpiła u 44,4% pacjentów leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5FU/FA i u 25,6% pacjentów leczonych tylko 5FU/FA. Ciężka neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm³) wystąpiła u 5,8% pacjentów leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5FU/FA i u 2,4% pacjentów leczonych tylko 5FU/FA.

Ponadto średni czas do definitywnego pogorszenia stanu sprawności był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej irynotekan w terapii skojarzonej z 5FU/FA niż w grupie otrzymującej tylko 5FU/FA (p=0,046).

Jakość życia oceniano w badaniu III fazy przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Definitywne pogorszenie zawsze występowało później w grupach leczonych irynotekaniem. Ogólny stan zdrowia/jakość życia były lepsze w grupie otrzymującej irynotekan w skojarzeniu, co, pomimo że różnica była nieznaczna, wykazało, że skuteczność irynotekanu w skojarzeniu nie wpływa na pogorszenie jakości życia.

W terapii skojarzonej z bevacizumabem

Działanie bevacizumabu w skojarzeniu z irynotekaniem /5FU/FA w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka okrężnicy lub odbytnicy zostało ocenione w losowym badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą otrzymującą aktywne leczenie (badanie AVF2107g).

Dodanie bevacizumabu do skojarzenia irynotekan /5FU/FA spowodowało statystycznie istotne przedłużenie całkowitego czasu przeżycia. Kliniczna korzyść, której miarą jest przedłużenie czasu przeżycia, została zanotowana we wszystkich określonych wcześniej podgrupach pacjentów, ze względu na wiek, płeć, stopień sprawności, lokalizację pierwotnej zmiany nowotworowej, liczbę narządów objętych procesem chorobowym i czas od pojawienia się przerzutów. Można również zapoznać się Charakterystyką Produktu Leczniczego opracowanej dla bevacizumab. Wyniki oceny skuteczności badania AVF2107g zostały przedstawione poniżej.

	AVF2107g	
	Ramię 1 Irynotekan/5FU/FA + Placebo	Ramię 2 Irynotekan/5FU/FA + Avastin ^a
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Średni czas (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29-16,99	18,46-24,18
Stopień ryzyka ^b		0,660
wartość p		0,00004
Czas przeżycia bez progresji		
Średni czas (miesiące)	6,2	10,6
Stopień ryzyka		0,54
wartość p		<0,0001

Całkowity stopień odpowiedzi		
Stopień (%)	34,8	44,8
95% przedział ufności	30,2-39,6	39,9-49,8
wartość p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi		
Średni czas (miesiące)	7,1	10,4
25-75 percentyl (miesiące)	4,7-11,8	6,7-15,0

^a5 mg/kg co dwa tygodnie

^bw stosunku do ramienia kontrolnego

W terapii skojarzeniowej z cetuksymabem:

EMR 62 202-013: w niniejszym randomizowanym badaniu chorych z przerzutowym nabłonkowym rakiem okrężnicy i odbytu, którzy uprzednio nie otrzymywali leczenia na chorobę przerzutową porównywano skojarzone podawanie cetuksymabu i irynotekanu z dodatkiem infuzji 5-fluorouracylu/kwasu folinowego (5-FU/FA) (599 chorych) w porównaniu z samą chemioterapią (599 chorych). Udział chorych z nowotworami z genem KRAS typu dzikiego z populacji chorych, u których możliwe było wykrycie genu KRAS wynosił 64%.

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

	Całkowita populacja		Populacja z genem dzikim typu KRAS	
Zmienna/statyczna	Cetuksymab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuksymab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% CI)	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
Wartość p	0,0038		0,0025	
PFS				
Stosunek ryzyka (95% CI)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
Wartość p	0,0479		0,0167	

CI = przedział ufności, FOLFIRI = irynotekan plus infuzja 5-FU/FA, ORR = obiektywna szybkość odpowiedzi (chorzy z odpowiedzią całkowitą lub częściową), PFS – czas przeżycia bez progresji choroby

W leczeniu skojarzeniowym z kapecytabiną

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III (CAIRO) potwierdzają skuteczność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m² przez 2 tygodnie co 3

tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z przerzutowym nabłonkowym rakiem okrężnicy i odbytnicy. 820 wybranych losowo pacjentów otrzymywało leczenie sekwencyjne (n=410) lub leczenie skojarzeniowe (n=410). Leczenie sekwencyjne obejmowało leczenie pierwszego rzutu z kapecytabiną (1250 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni), drugiego rzutu z irynotekaniem (350 mg/m² w dniu 1) i trzeciego rzutu ze skojarzeniem kapecytabiny (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² w dniu 1). Leczenie skojarzeniowe obejmowało leczenie pierwszego rzutu kapecytabiną (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² w dniu 1) (XELIRI) i drugiego rzutu z kapecytabiną (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) i oksaliplatyną (130 mg/m² w dniu 1). Wszystkie cykle leczenia podawano w odstępach 3 tygodni. W leczeniu pierwszego rzutu średni czas przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (intent-to-treat) wynosiła 5,8 miesiąca (95%CI, 5,1-6,2 miesiąca) w przypadku monoterapii kapecytabiną i 7,8 miesiąca 95%CI, 7,0-8,3 miesiąca) w przypadku XELIRI (p=0,0002).

Dane z okresowej analizy wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania fazy II (AIO KKK 0604) potwierdzają skuteczność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem i bevacizumabem w leczeniu pierwszego rzutu chorych z przerzutowym nabłonkowym rakiem okrężnicy i odbytnicy. 111 wybranych losowo pacjentów otrzymywało leczenie kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bevacizumabem: kapecytabina (800 mg/m² dwa razy na dobę przez dwa tygodnie z następującym 7. dniowym okresem odpoczynku), irynotekan (200 mg/m² w postaci 30. minutowej infuzji w dniu 1 co 3 tygodnie) i bevacizumab (7,5 mg/kg w postaci 30. do 90. minutowej infuzji w dniu 1 co 3 tygodnie); Ogółem 118 losowo wybranych chorych otrzymywało leczenie kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bevacizumabem: kapecytabina (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez dwa tygodnie z następującym 7. dniowym okresem odpoczynku), oksaliplatyna (130 mg/m² w postaci 2. godzinnej infuzji w dniu 1 co 3 tygodnie) i bevacizumab (7,5 mg/kg w postaci 30. do 90. minutowej infuzji w dniu 1 co 3 tygodnie). Przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (intent-to-treat) wynosiło 80% (XELIRI plus bevacizumab) w porównaniu z 74% (XELOX plus bevacizumab). Ogólny wskaźnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita plus odpowiedź częściowa) wynosił 45% (XELOX plus bevacizumab) w porównaniu z 47% (XELIRI plus bevacizumab).

W monoterapii leczenia drugiego rzutu pacjentów z przerzutowym nabłonkowym rakiem okrężnicy i odbytnicy :

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

	Faza III					
	Irynotekan vs leczenie podtrzymujące			Irynotekan vs 5FU		
	Irynotekan	leczenie podtrzymujące	Wartości p	Irynotekan	5FU	Wartości p
	N=183	N=90		N=127	N=129	
Przeżycie bez progresji choroby po 6 miesiącach (%)	Nd	Nd		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
Średni czas przeżycia (miesiące)	9,2*	6,5	P=0,0001	10,8*	8,5	P=0,0351

Nd: nie dotyczy

* Różnica statystycznie znacząca

W badaniach II fazy, przeprowadzonych w grupie 455 pacjentów otrzymujących lek w 3-tygodniowym schemacie leczenia, przeżycie bez progresji choroby wynosiło 30% po 6 miesiącach leczenia, a średni czas przeżycia - 9 miesięcy. Średni czas do progresji choroby wyniósł 18 tygodni.

Dodatkowo przeprowadzono nie porównawcze badania II fazy w grupie 304 pacjentów leczonych w tygodniowym schemacie dawkowania. Pacjenci otrzymywali 125 mg/m² irynotekanu w infuzji dożylniej trwającej 90 minut w dawce ² przez 4 kolejne tygodnie, a następnie mieli 2 tygodnie przerwy w podawaniu leku. W badaniach tych średni czas do wystąpienia progresji choroby wyniósł 17 tygodni, a średni czas przeżycia - 10 miesięcy. Obserwowano podobny profil bezpieczeństwa podczas tygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową 125 mg/m², w porównaniu z 3-tygodniowym schematem dawkowania. Średni czas do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wyniósł 11 dni.

Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem po nieskutecznej terapii cytostatycznej z udziałem irynotekanu:

Skuteczność skojarzenia cetuksymabu z irynotekanem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Łącznie terapię skojarzoną otrzymało 356 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, wykazującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, po bezskutecznej terapii cytotoksycznej z udziałem irynotekanu. U pacjentów tych ocena w skali sprawności Karnofsky'ego nie była niższą niż 60; a dla większości chorych była równa lub większa niż 80.

Badanie EMR 62 202-007: Badanie losowe, porównujące terapię skojarzoną cetuksymabem i irynotekanem (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów).

Badanie IMCL CP02-9923: Badanie otwarte bez grupy kontrolnej oceniające terapię skojarzoną u 138 pacjentów.

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

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

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

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

Dane farmakokinetyczne/-farmakodynamiczne

Nasilenie poważnej toksyczności podczas leczenia irynotekanem (np. leukopenia, neutropenia i biegunka) jest związane z narażeniem (AUC) na działanie leku i jego metabolitu, SN-38. W monoterapii zauważono znaczące korelacje pomiędzy toksycznością hematologiczną (zmniejszenie liczby białych krwinek i granulocytów obojętnochłonnych w nadirze) lub nasileniem biegunki, a wartościami AUC (obszar pod krzywą) zarówno irynotekanu jak i jego metabolitu, SN-38.

Pacjenci z obniżoną aktywnością UGT1A1

UDP-glukuronozylotrasferaza 1A1 (UGT1A1) bierze udział w metabolicznej deaktywacji SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu, inaktywując glukuronid SN-38 (SN-38G). Gen UGT1A1 jest wysoko polimorficzny, co powoduje zmienność międzyosobniczą zdolności metabolicznych. Jedna ze specyficznych odmian genu UGT1A1 zawiera polimorfizm w regionie promotora znanym jako wariant UGT1A1*28. Wariant ten i inne wrodzone wady ekspresji UGT1A1 (takie jak zespół Criglera-Najjara i zespół Gilberta) są związane z obniżoną

aktywnością tego enzymu. Dane z metaanalizy wskazują, że u osób z zespołem Criglera-Najjara (typu 1 i typu 2), lub u osób homozygotycznych pod względem allelu UGT1A1*28 (zespół Gilberta) występuje podwyższone ryzyko toksyczności hematologicznej (stopnie 3 i 4) po podaniu irynotekanu w średnich i wysokich dawkach ($>150 \text{ mg/m}^2$). Nie ustalono zależności pomiędzy genotypem UGT1A1 i występowaniem biegunki wywołanej przez podanie irynotekanu.

Pacjentom homozygotycznym pod względem UGT1A1*28 należy podawać standardowo wskazaną dawkę początkową irynotekanu. Jednakże pacjentów tych należy poddać obserwacji w kierunku toksyczności hematologicznej. Zmniejszoną początkową dawkę irynotekanu należy rozważyć u pacjentów, którzy wcześniej doświadczali toksyczności hematologicznej w trakcie poprzedniego leczenia. Nie ustalono dokładnego zmniejszenia dawki początkowej w tej populacji pacjentów, wszelkie kolejne modyfikacje dawkowania należy opierać na tolerancji pacjenta na leczenie (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W chwili obecnej istnieją niedostateczne dane, aby wnioskować o klinicznej użyteczności genotypowania UGT1A1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu fazy I w grupie 60 pacjentów, stosowano następujący schemat dawkowania: dawki od 100 do 750 mg/m^2 podawano w 30-minutowych infuzjach dożylnych powtarzanych co trzy tygodnie. Irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji. Średnia wartość klirensu osocznego wynosiła 15 l/h/m^2 , a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) - 15 L/h/m^2 . Średni okres półtrwania w osoczu irynotekanu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w fazie końcowej 14,2 godziny. SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 13,8 godzin. Średnie stężenia irynotekanu i SN-38 osiągane pod koniec infuzji zalecanej dawki 350 mg/m^2 , wynosiły odpowiednio $7,7 \text{ µg/ml}$ i 56 ng/ml , a średnie pola powierzchni pod krzywą (AUC) - odpowiednio 34 µg-h/ml i 451 ng-h/ml . Dużą zmienność międzyosobniczą w parametrach farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono w badaniach klinicznych II fazy w grupie 148 pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy i odbytnicy, leczonych wg różnych schematów dawkowania i różnymi dawkami leku. Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu trójkompartamentowego były zbliżone do parametrów stwierdzanych w badaniach klinicznych I fazy. We wszystkich badaniach wykazano, że stężenia w surowicy irynotekanu (CPT-11) i jego metabolitu SN-38 zwiększają się proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11 oraz że parametry farmakokinetyczne CPT-11 i SN-38 są niezależne od liczby poprzednich cykli terapii oraz od schematu dawkowania.

W warunkach *in vitro*, wiązanie irynotekanu i SN-38 z białkami osocza wynosiło odpowiednio około 65% i 95%.

Wyniki badań wyważania masowego i metabolicznych, w których stosowano irynotekan znakowany ^{14}C wykazały, że ponad 50% dawki leku podanego dożylnie wydala się w postaci niezmienionej, 33% jest eliminowane z kałem (w żółci), a 22% w moczu.

Co najmniej 12% podanej dawki leku można przypisać każdemu z dwóch następujących szlaków metabolicznych:

- hydroliza przy udziale karboksyloesterazy do aktywnego metabolitu SN-38; metabolit ten jest eliminowany z organizmu głównie przez glukoronidację i następnie wydalany z żółcią

oraz w moczu (mniej niż 0,5% podanej dawki irynotekanu); glukuronowa pochodna SN-38 prawdopodobnie jest następnie hydrolizowaniu w jelitach.

- oksydacyjna przemiana końcowego pierścienia piperydyny z udziałem enzymów cytochromu P-450 3A, w wyniku których powstaje APC (pochodna kwasu aminowalerianowego) i NPC (główna pochodna aminowa) (patrz punkt 4.5).

W osoczu irynotekan występuje głównie w postaci niezmienionej, następnie w postaci APC, w postaci pochodnej glukuronowej metabolitu SN-38 oraz w postaci metabolitu SN-38. Tylko metabolit SN-38 wykazuje znaczące działanie cytotoksyczne.

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny wynosi 1,5 do 3-krotnej górnej granicy normy, klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40%. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m² prowadzi do uzyskania stężenia leku w osoczu porównywalnego ze stężeniem uzyskiwanym u pacjentów chorych na raka z prawidłowymi parametrami czynności wątroby, którym podawano irynotekan w dawce 350 mg/m².

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W warunkach *in vitro* wykazano działanie mutagenne irynotekanu i SN-38 w teście aberracji chromosomów na komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO), jak również *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Nie wykazano jednak działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano lek raz w tygodniu przez 13 tygodni w maksymalnej dawce 150 mg/m² (stanowiącej mniej niż połowę zalecanej dawki dla ludzi), nie stwierdzono nowotworów będących następstwem podawania leku w trakcie 91 tygodniowej obserwacji po zakończeniu podawania irynotekanu.

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym irynotekanu przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne obejmowały układ krwiotwórczy i limfatyczny. U psów obserwowano opóźnioną biegunkę połączoną z zanikiem i ogniskową martwicą błon śluzowych jelit oraz wyłysienie.

Nasilenie wymienionych objawów zależało od dawki i było przemijające.

Reprodukcja

Irynotekan był teratogeny u szczurów i królików w dawkach mniejszych od dawek leczniczych stosowanych u ludzi. U szczurów młode urodzone przez zwierzęta leczone z zewnętrznymi nieprawidłowościami wykazywały spadek płodności. Nie obserwowano tego u młodych o prawidłowych cechach morfologicznych. U ciężarnych szczurów występował spadek wagi łożyska, a u młodych spadek żywotności płodu i wzrost nieprawidłowości behawioralnych.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol E420

Kwas mlekowy

Wodorotlenek sodu (do regulacji pH

Kwas solny (do regulacji pH),

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

W nie otwieranych fiolkach: 3 lata.

Po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu lub w 5% roztworze glukozy wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 24 godziny w temp. 2°C -8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli nie jest zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu przed zastosowaniem, co zwykle nie powinno przekraczać 24 godzin w temp. 2°C - 8°C, jeśli rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Irinotecan Seacross 40 mg: jedna fiołka o pojemności 2 ml z brązowego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej lub chlorobutyłowej pokrytym teflonem i z aluminiowymi otwierającymi się kapslami zaopatrzonymi w polipropylenowe krążki.

Każda fiołka jest zapieczętowana 13 mm korkiem Fluoretec do zastrzyków z charakterystyczną aureolą po zewnętrznej stronie do wkłuwania igły.

Irinotecan Seacross 100 mg: jedna fiołka o pojemności 5 ml z brązowego szkła typu 1 z korkiem z gumy bromobutyłowej lub chlorobutyłowej pokrytym teflonem od spodniej strony.

Każda fiołka jest zapieczętowana 20 mm korkiem Fluoretec lub podobnym, z charakterystyczną aureolą po zewnętrznej stronie do wkłuwania igły.

Irinotecan Seacross 300 mg: jedna fiołka o pojemności 15 ml z brązowego szkła typu 1 z korkiem z gumy bromobutyłowej lub chlorobutyłowej pokrytym teflonem od spodniej strony.

Każda fiołka jest zapieczętowana 20 mm korkiem Fluoretec lub podobnym, z charakterystyczną aureolą po zewnętrznej stronie do wkłuwania igły.

Irinotecan Seacross 500 mg: jedna fiołka o pojemności 25 ml z brązowego szkła typu 1 z korkiem z gumy bromobutyłowej lub chlorobutyłowej pokrytym teflonem od spodniej strony.

Każda fiołka jest zapieczętowana 20 mm korkiem Fluoretec lub podobnym, z charakterystyczną aureolą po zewnętrznej stronie do wkłuwania igły.

Fiolki mogą być osłonięte odpowiednim rękawem.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, podczas przygotowania i stosowania Irinotecan Seacross konieczne jest zachowanie ostrożności. Wymaga się stosowania okularów ochronnych, maski i rękawic.

W przypadku kontaktu koncentratu irynotekanu lub roztworu do infuzji ze skórą należy natychmiast dokładnie zmyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu koncentratu irynotekanu lub roztworu do infuzji z błonami śluzowymi należy je natychmiast zmyć wodą.

Przygotowanie do podania dożylnego w infuzji

Podobnie jak w przypadku innych leków do wstrzykiwań, roztwór irynotekanu należy przygotować z zachowaniem zasad aseptyki (patrz punkt 6.3).

W przypadku zauważenia osadu w fiolkach lub w roztworze do infuzji, produkt należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami usuwania odpadów po lekach cytotoksycznych.

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

Usuwanie:

Wszystkie materiały używane do rozcieńczenia i podania należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami szpitalnymi usuwania odpadów leków cytotoksycznych.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Seacross Pharmaceuticals Ltd
Bedford Business Centre
61-63 St Peters Street
Bedford MK40 2PR
Bedfordshire
Zjednoczone Królestwo

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 18592

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 2011-08-19

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO