

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Koncentrat zawiera 20 mg/ml trójwodnego chlorowodoru irynotekanu, co odpowiada 17,33 mg irynotekanu. Fiolki produktu leczniczego Irinotecan Fresenius o objętości 2 ml, 5 ml, 15 ml lub 25 ml zawierają odpowiednio 40 mg, 100 mg, 300 mg lub 500 mg trójwodnego chlorowodoru irynotekanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sorbitol E420

Sód

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty roztwór o barwie bladożółtej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irinotecan Fresenius jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii z powodu zaawansowanej postaci choroby;
- w monoterapii, u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie schematem opartym na 5-fluorouracylu.

Irinotecan Fresenius w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptorów czynnika wzrostu nabłonka (EGFR) i z mutacją genu KRAS, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu choroby przerzutowej lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z użyciem irynotekanu (patrz punkt 5.1).

Zaleca się zastosowanie irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jako leku pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami.

Irinotecan w skojarzeniu z kapecytabiną i bewacyzumabem (lub bez niego) jest wskazany do stosowania jako lek pierwszego rzutu u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do zastosowania wyłącznie u dorosłych. Rozcieńczony roztwór produktu leczniczego Irinotecan Fresenius należy podawać w infuzji do żyły obwodowej lub głównej.

Zalecane dawkowanie

Monoterapia (u pacjentów uprzednio leczonych):

Zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Fresenius to 350 mg/m² pc., podawana raz na trzy tygodnie, w infuzji dożylniej trwającej od 30 do 90 minut (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Leczenie skojarzone (u pacjentów uprzednio nieleczonych):

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) zostało ustalone w oparciu o następujący schemat dawkowania (patrz punkt 5.1):

- Irinotecan z 5FU/FA podawany w schemacie 2-tygodniowym.

Zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Fresenius to 180 mg/m² pc., podawana raz na dwa tygodnie, w trwającej od 30 do 90 minut infuzji dożylniej, po zakończeniu którego podaje się w infuzji dożylniej kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Informacje dotyczące dawkowania i sposobu jednoczesnego podawania cetuksymabu zamieszczono w drukach informacyjnych opracowanych do cetuksymabu.

Zazwyczaj podaje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnim cyklu poprzedzającego leczenia zawierającego irinotecan. Irinotekanu nie wolno podawać przed upływem co najmniej 1 godziny od zakończenia infuzji cetuksymabu.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego opracowanej dla tego produktu leczniczego.

Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania kapecytabiny w skojarzeniu z irynotekaniem można znaleźć w punkcie 5.1 oraz w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Modyfikacje dawkowania

Irinotecan Fresenius powinno się podawać po zmniejszeniu się nasilenia wszystkich działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 według skali toksyczności NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) i całkowitym ustąpieniu biegunki wywołanej leczeniem.

Dawkę produktu leczniczego Irinotecan Fresenius i 5FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć na początku kolejnego cyklu leczenia, w zależności od najwyższego stopnia nasilenia działań niepożądanych obserwowanych przed infuzją. Leczenie powinno się opóźnić o 1-2 tygodnie, aby pozwolić na ustąpienie działań niepożądanych związanych z podawaniem produktu leczniczego.

Dawkę produktu leczniczego Irinotecan Fresenius i(lub) 5FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć o 15 do 20%, w przypadku wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- toksyczność hematologiczna [neutropenia stopnia 4, gorączka neutropeniczna (neutropenia stopnia 3-4 i gorączka stopnia 2-4), małopłytkowość i leukopenia (stopnia 4)];
- toksyczność niehematologiczna (stopnia 3-4).

W przypadku jednoczesnego podawania cetuksymabu z irynotekaniem, należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki cetuksymabu zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego produktu leczniczego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dotyczącą kapecytabiny, u pacjentów w wieku 65 lat i starszych zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Patrz też zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania dla schematu skojarzonego, zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Czas trwania leczenia

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Monoterapia: dawkę początkową produktu leczniczego Irinotecan Fresenius, u pacjentów w stanie ogólnym według klasyfikacji WHO ≤ 2 , należy określić na podstawie stężenia bilirubiny we krwi (nie większego niż 3-krotna wartość górnej granicy normy).

U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50%, klirens irynotekanu jest obniżony (patrz punkt 5.2), dlatego też ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej jest większe. W związku z tym, w tej grupie pacjentów, należy wykonywać cotygodniowe badania pełnej morfologii krwi.

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5-krotnie wyższe niż górna granica normy, zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Fresenius to 350 mg/m² pc.
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy wyższe niż górna granica normy, zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Fresenius to 200 mg/m² pc.
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny przekracza 3-krotną wartość górnej granicy normy, nie należy stosować irynotekanu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak danych dotyczących stosowania irynotekanu w leczeniu skojarzonym, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Irinotecan Fresenius u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ze względu na brak badań przeprowadzonych w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak należy ostrożnie dobierać dawkę w tej grupie pacjentów, ze względu na wysoką częstość występowania zmniejszonych funkcji biologicznych. Pacjenci z tej grupy wymagają bardziej intensywnego monitorowania (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania:

Należy zachować ostrożność podczas przygotowywania i podawania produktu leczniczego.

Irynotekan jest cytotoksyczny. Informacje dotyczące rozcieńczania oraz specjalnych środków ostrożności przy usuwaniu i przygotowywaniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Irynotekanu nie należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w infuzji dożylny trwającej krócej niż 30 minut lub dłużej niż 90 minut.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i(lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Laktacja (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Stężenie bilirubiny ponad 3 razy większe od wartości górnej granicy normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku kostnego.
- Stan ogólny według klasyfikacji WHO > 2 .
- Jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe informacje na temat przeciwwskazań dotyczących cetuksymabu lub bewacyzumabu znajdują się w Charakterystykach Produktu Leczniczego opracowanych dla tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Irinotecan Fresenius należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej, na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej.

Biorąc pod uwagę rodzaj i częstość działań niepożądanych, Irinotecan Fresenius jest przepisywany tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści, wynikające z jego stosowania przewyższają możliwe ryzyko w następujących przypadkach:

- U pacjentów, u których występuje ryzyko powikłań, a w szczególności u pacjentów w stanie ogólnym 2 według klasyfikacji WHO.
- W nielicznych przypadkach, gdy można podejrzewać, że pacjenci nie będą w stanie stosować się do zaleceń dotyczących postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych (konieczność wdrożenia natychmiastowego i długotrwałego leczenia przeciwbiegunkowego, połączonego z przyjęciem obfitej ilości płynów po wystąpieniu opóźnionej biegunki).
W przypadku takich pacjentów zaleca się ścisły nadzór szpitalny.

Podawanie produktu leczniczego Irinotecan Fresenius w monoterapii zazwyczaj stosuje się według schematu powtarzanego co 3 tygodnie. Jednakże u pacjentów, u których konieczna jest dokładniejsza kontrola lub u chorych szczególnie narażonych na ryzyko ciężkiej neutropenii, można rozważyć zastosowanie schematu dawkowania produktu leczniczego raz na tydzień (patrz punkt 5.1).

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki po ponad 24 godzinach od podania irynotekanu lub w dowolnym momencie przed rozpoczęciem następnego cyklu leczenia. W monoterapii, mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca występowała 5 dnia po infuzji irynotekanu. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu tych objawów i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki należą osoby po uprzedniej radioterapii jamy brzusznej i(lub) miednicy, pacjenci z wyjściową podwyższoną leukocytozą, pacjenci ze wskaźnikiem stanu ogólnego według klasyfikacji WHO ≥ 2 oraz kobiety.

Niewłaściwie leczona biegunka może stanowić zagrożenie dla życia pacjenta, szczególnie w przypadku występującej jednocześnie neutropenii.

Od razu po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie dużych ilości płynów zawierających elektrolity i natychmiast zastosować właściwe leczenie przeciwbiegunkowe. Zalecenia dotyczące leczenia przeciwbiegunkowego powinny być przekazane pacjentowi przez personel oddziału, na którym irynotekan był podawany. Po wypisaniu ze szpitala, pacjenci powinni zakupić przepisane leki, aby w razie wystąpienia biegunki mogli natychmiast rozpocząć jej leczenie. Ponadto, w przypadku pojawienia się biegunki muszą oni poinformować lekarza prowadzącego lub oddział szpitalny, na którym podano irynotekan.

Zalecane aktualnie leczenie przeciwbiegunkowe obejmuje stosowanie wysokich dawek loperamidu (dawka początkowa wynosi 4 mg, a następnie dawka 2 mg podawana co 2 godziny). Leczenie takie należy kontynuować przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego płynnego stolca. Nie wolno modyfikować dawki. W żadnym wypadku nie wolno stosować loperamidu w tych dawkach dłużej niż 48 kolejnych godzin, ani krócej niż 12 godzin, ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia niedrożności porażennej.

Poza terapią przeciwbiegunkową należy stosować profilaktycznie antybiotyk o szerokim spektrum działania w przypadkach, gdy biegunka jest powiązana z ciężką neutropenią (liczba neutrofilii <500 komórek/mm³).

Oprócz terapii antybiotykowej zaleca się zastosowanie leczenia szpitalnego biegunki w następujących przypadkach:

- biegunce towarzyszy gorączka;
- ciężka biegunka (wymagająca dożylnego nawodnienia);
- biegunka utrzymująca się po 48 godzinach po rozpoczęciu leczenia loperamidem w dużych dawkach.

Loperamidu nie należy stosować profilaktycznie nawet u pacjentów, u których wystąpiła opóźniona biegunka w czasie poprzednich cykli leczenia.

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

Hematologia

W badaniach klinicznych, częstość neutropenii NCI CTC stopnia 3 i 4 była istotnie większa u pacjentów, którzy byli wcześniej poddawani radioterapii brzucha i(lub) miednicy, niż u tych, którzy nie otrzymali takiego leczenia. U pacjentów z początkowym stężeniem całkowitej bilirubiny w surowicy 1,0 mg/dl lub większym istniało również znacznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia w pierwszym cyklu neutropenii stopnia 3 lub 4, niż u pacjentów ze stężeniem bilirubiny poniżej 1,0 mg/dl.

Podczas leczenia produktem leczniczym Irinotecan Fresenius zaleca się wykonywanie cotygodniowego badania pełnej morfologii krwi. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia neutropenii i znaczeniu gorączki. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej (temperatura > 38°C i liczba granulocytów obojętnochłonnych ≤ 1000 komórek/mm³) konieczne jest natychmiastowe zastosowanie leczenia antybiotykami o szerokim spektrum działania, podawanymi dożylnie w szpitalu.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie hematologiczne działania niepożądane, zaleca się zmniejszenie dawki w kolejnym etapie leczenia (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką biegunką istnieje zwiększone ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej. U tych pacjentów zaleca się przeprowadzenie pełnego badania morfologii krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania czynnościowe wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym kolejnym jego cyklem.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy większym niż górna granica normy, zaleca się wykonywanie cotygodniowych badań pełnej morfologii krwi, ze względu na obniżony klirens irynotekanu (patrz punkt 5.2), a w konsekwencji zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w tej grupie pacjentów. Irynotekanu nie należy podawać pacjentom, u których stężenie bilirubiny jest ponad 3 razy większe niż górna granica normy (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem produktu leczniczego Irinotecan Fresenius zaleca się zastosowanie profilaktycznego leczenia środkami przeciwwymiotnymi. Często zgłaszano przypadki nudności i wymiotów. Pacjentów, u których oprócz opóźnionej biegunki występują wymioty, należy jak najszybciej poddać leczeniu szpitalnemu.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (który objawia się wczesną biegunką oraz wieloma innymi objawami, takimi jak pocenie się, skurcze brzuszne, łzawienie, zwężenie źrenicy i zwiększone wydzielanie śliny), należy podać siarczan atropiny (podskórnie w dawce 0,25 mg), chyba że jest to klinicznie przeciwwskazane (patrz punkt 4.8).

Takie objawy mogą pojawić się w trakcie infuzji irynotekanu lub wkrótce po jej zakończeniu. Uważa się, że są związane z hamowaniem aktywności cholinoesterazy przez związek macierzysty

irynotekanu. Należy oczekiwać ich częstszego występowania po stosowaniu większych dawek irynotekanu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z astmą. U pacjentów, u których występował wcześniej ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zalecane jest profilaktyczne zastosowanie siarczanu atropiny podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego Irinotecan Fresenius.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas leczenia irynotekaniem niezbyt często może wystąpić choroba tkanki śródmiąższowej płuc, przejawiająca się w formie nacieków w płucach. Choroba tkanki śródmiąższowej płuc może prowadzić do zgonu. Do prawdopodobnych czynników ryzyka rozwoju choroby tkanki śródmiąższowej płuc należą: stosowanie leków pneumotoksycznych, radioterapia oraz podawanie czynników stymulujących rozwój kolonii. Pacjentów z czynnikami ryzyka należy uważnie monitorować, przed i w trakcie trwania leczenia irynotekaniem, pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Wynaczynienie

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności biologicznych, a zwłaszcza czynności wątroby, dawkę produktu leczniczego Irinotecan Fresenius powinno się dobierać ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Przewlekłe choroby zapalne jelit i(lub) niedrożność jelit

Nie należy stosować leczenia produktem leczniczym Irinotecan Fresenius u tych pacjentów, do czasu ustąpienia niedrożności jelit (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek

Obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi. Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek. Zdarzenia te zazwyczaj przypisuje się powikłaniom zakażenia lub odwodnieniu związanemu z nudnościami, wymiotami lub biegunką. Zgłaszano również rzadkie przypadki zaburzenia czynności nerek z powodu zespołu rozpadu guza.

Radioterapia

Pacjenci, którzy wcześniej poddawani byli radioterapii brzucha i(lub) miednicy, mają zwiększone ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego po podaniu irynotekanu. Lekarz powinien zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów poddawanych uprzednio rozległemu napromienianiu (np. napromienianie > 25% szpiku kostnego w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia irynotekaniem). W tej populacji może być konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia serca

Incydenty niedokrwienia mięśnia sercowego obserwowano po podaniu irynotekanu głównie u pacjentów z chorobami serca, z obecnością innych znanych czynników ryzyka chorób serca oraz u pacjentów uprzednio poddawanych chemioterapii cytotoksycznej (patrz punkt 4.8).

Pacjenci, u których występują znane czynniki ryzyka, należy ściśle kontrolować oraz podjąć odpowiednie działania mające na celu zminimalizowanie wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego czy hiperlipidemia).

Zaburzenia naczyniowe

Podawanie irynotekanu rzadko było związane z występowaniem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (zatorowość płucna, zakrzepica żył i tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe) u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka, oprócz istniejącej choroby nowotworowej.

Działanie immunosupresyjne i(lub) zwiększona podatność na zakażenia

Podawanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z odpornością zmniejszoną przez stosowanie chemioterapeutyków (w tym irynotekanu), może prowadzić do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu zakażeń. U pacjentów otrzymujących irynotekan należy unikać podawania żywych szczepionek. Można podawać zabite lub inaktywowane szczepionki, jednak odpowiedź organizmu na takie szczepionki może być słabsza.

Inne

Ze względu na obecność sorbitolu, Irinotecan Fresenius nie jest wskazany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

W sporadycznych przypadkach u pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia na skutek biegunki i(lub) wymiotów albo posocznicy, obserwowano upośledzenie czynności nerek, niedociśnienie lub niewydolność układu krążenia.

Podczas terapii oraz przez co najmniej 3 miesiące po jej przerwaniu należy stosować środki antykoncepcyjne.

Należy unikać jednoczesnego podawania silnego inhibitora cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazolu) lub jego induktora (np. ryfampicyny, karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, dziurawca zwyczajnego) z irynotekaniem, gdyż może to mieć wpływ na metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie można wykluczyć możliwych interakcji między irynotekaniem a lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Z uwagi na to, że irynotekan wykazuje działanie antycholinoesterazy, leki posiadające aktywność antycholinoesterazy mogą wydłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametanium i przeciwdziałać blokadzie nerwowo-mięśniowej po niedepolaryzujących lekach zwiotczających mięśnie.

W kilku badaniach wykazano, że równoległe stosowanie leków przeciwdrgawkowych, indukujących cytochrom CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) może spowodować zmniejszenie działania irynotekanu, metabolitu SN-38, glukoronidu SN-38 oraz osłabiać efekty farmakodynamiczne. Wpływ tych leków przeciwdrgawkowych przejawiał się w zmniejszeniu AUC metabolitu SN-38, a także glukoronidu SN-38G o 50% lub więcej. Na osłabianie działania irynotekanu i jego metabolitów, oprócz indukcji enzymów cytochromu P450 3A, może mieć wpływ glukuronidacja oraz nasilone wydzielanie z żółcią.

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów jednocześnie przyjmujących leki wykazujące działanie hamujące (np. ketokonazol) lub indukujące (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina) metabolizm leku przez cytochrom P450 3A4. Należy unikać jednoczesnego podawania irynotekanu z inhibitorem i(lub) induktorem tego szlaku metabolicznego, gdyż może to wpływać na zmianę metabolizmu irynotekanu (patrz punkt 4.4).

W niewielkim badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym stosowano irynotekan w dawce 350 mg/m² pc. wraz z dziurawcem zwyczajnym (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg obserwowano spadek stężenia aktywnego metabolitu (SN-38) irynotekanu w osoczu krwi o 42%.

Dziurawiec zwyczajny obniża stężenie SN-38 w osoczu krwi, dlatego, nie należy go podawać z irynotekaniem (patrz punkt 4.3).

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

Jednoczesne stosowanie siarczanu atazanawiru, który jest inhibitorem CYP3A40 i UGT1A1, może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na czynny metabolit irynotekanu - SN-38. Lekarz powinien mieć to na uwadze podczas jednoczesnego podawania tych leków.

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytostatycznych

W nowotworach złośliwych, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych, powszechnie stosuje się leki przeciwzakrzepowe. Jeśli wskazane jest stosowanie antagonistów witaminy K, konieczne jest częstsze oznaczanie INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) ze względu na wąski indeks terapeutyczny tych leków, dużą zmienność wewnątrzsobniczą trombogenności krwi i możliwość występowania interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi a lekami przeciwnowotworowymi.

Jednoczesne stosowanie, które jest przeciwwskazane

- Szczepionka przeciwko żółtej gorączce: ryzyko wystąpienia prowadzącego do zgonu uogólnionego odczynu poszczepiennego.

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

- Szczepionki zawierające żywe, atenuowane drobnoustroje (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej gorączce): ryzyko wstąpienia ogólnoustrojowej choroby, która może prowadzić do zgonu (np. zakażenia). Ryzyko zwiększa się u osób, u których z powodu choroby podstawowej doszło już do immunosupresji.

Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli takie istnieją (poliomyelitis).

- Fenytoina: ryzyko nasilenia drgawek (wynikające ze zmniejszenia wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez lek cytotoksyczny), ryzyko zwiększonej toksyczności (z powodu zwiększenia metabolizmu wątrobowego przez fenytoinę).

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć

- Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Brak danych, wskazujących na to, że cetuksymab wpływa na profil bezpieczeństwa irynotekanu i odwrotnie.

Wyniki dedykowanego badania interakcji między lekami wykazały brak istotnego wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę irynotekanu i jego czynnego metabolitu SN-38. Jednakże, nie wyklucza to zwiększenia toksyczności ze względu na ich właściwości farmakologiczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym oraz mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie oraz odpowiednio do 1 miesiąca i 3 miesięcy po leczeniu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania irynotekanu u kobiet w okresie ciąży. Wykazano, że irynotekan wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania irynotekanu, produktu leczniczego Irinotecan Fresenius nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

W mleku karmiących szczurów wykryto irynotekan znakowany izotopem węgla ^{14}C . Nie wiadomo, czy irynotekan jest wydzielany do mleka ludzkiego. W związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania irynotekanu (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano niepożądany wpływ irynotekanu na płodność potomstwa (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Należy przestrzec pacjentów przed możliwością wystąpienia zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą pojawić się w ciągu 24 godzin po podaniu produktu leczniczego Irinotecan Fresenius. Jeśli te objawy wystąpią nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Dane dotyczące działań niepożądanych zostały zebrane podczas badań nad rakiem jelita grubego z przerzutami. Częstość występowania została przedstawiona poniżej. Przewiduje się, że działania niepożądane podczas stosowania irinotekanu w innych wskazaniach będą podobne jak w raku jelita grubego.

Najczęstszymi ($\geq 1/10$), ograniczającymi dawkowanie działaniami niepożądanymi irynotekanu są: opóźniona biegunka (występuje ponad 24 godziny po podaniu) i zaburzenia krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkowanie. Neutropenia była odwracalna i nie wykazywała kumulacji. Mediana liczby dni do najmniejszej wartości liczby neutrofilii wynosiła 8 dni, zarówno w przypadku stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami.

Bardzo często obserwowano występowanie ostrego zespołu cholinergicznego.

Główne objawy tego zespołu to: wczesna biegunka oraz wiele innych objawów, takich jak ból brzucha, nasilone pocenie, zwężenie źrenic oraz nasilone wydzielanie śliny, występujące podczas infuzji irynotekanu lub w okresie pierwszych 24 godzin po zakończeniu infuzji. Objawy te ustępują po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Monoterapia

Wymienione poniżej działania niepożądane charakteryzujące się możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym z podawaniem irynotekanu stwierdzono u 765 pacjentów przyjmujących irynotekan w zalecanej dawce $350 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w monoterapii. W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawione są według malejącej ciężkości. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekaniem w monoterapii ($350 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ co 3 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia, niedokrwistość
	Często	Małopłytkowość, gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekaniem w monoterapii (350 mg/m² pc. co 3 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Zalecany termin
Zaburzenia układ nerwowy	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
	Często	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych, gorączka, osłabienie
Badania diagnostyczne	Często	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT), wzrost stężenia bilirubiny, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych (monoterapia)

Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń postępowania podczas biegunki. Spośród ocenianych cykli leczenia ciężką biegunkę obserwowano w 14% cykli. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 5 dni po infuzji irynotekanu.

Nudności i wymioty były ciężkie u około 10% pacjentów leczonych środkami przeciwwymiotnymi.

Zaparcia obserwowano u mniej niż 10% pacjentów.

Neutropenię obserwowano u 78,7% pacjentów, z czego miała ona ciężki przebieg (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm³) u 22,6% pacjentów. W ocenianych cyklach leczenia u 18% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągała poniżej 1000 komórek/mm³, w tym u 7,6% liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła < 500 komórek/mm³. Całkowite ustąpienie neutropenii obserwowano zwykle w okresie do 22 dni od podania produktu leczniczego.

Gorączkę z ciężką neutropenią stwierdzano u 6,2% pacjentów (w 1,7% cykli leczenia). Epizody zakażeń występowały u około 10,3% pacjentów (w 2,5% cykli leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 5,3% pacjentów (w 1,1% cykli leczenia), epizody te doprowadziły do zgonu w dwóch przypadkach.

Niedokrwistość stwierdzano u około 58,7% pacjentów (przy czym u 8% stężenie hemoglobiny wynosiło < 8 g/dl, a u 0,9% < 6,5 g/dl).

Malopłytkowość (liczba płytek <100 000/mm³) obserwowano u 7,4 % pacjentów i w 1,8% cykli leczenia, przy czym u 0,9% pacjentów (w 0,2% cykli leczenia) liczba płytek wynosiła ≤50 000/mm³. U prawie wszystkich pacjentów liczba płytek ulegała normalizacji do 22. dnia cyklu.

Ostry zespół cholinergiczny

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów poddawanych monoterapii.

Oslabienie obserwowano u mniej niż 10% pacjentów poddawanych monoterapii. Nie wykazano w sposób jednoznaczny związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem irynotekanu a tymi

objawami. Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów leczonych w monoterapii.

Badania diagnostyczne

Przemijające i łagodne do umiarkowanego zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferaz obserwowano u 9,2 % pacjentów, fosfatazy zasadowej u 8,1% pacjentów lub zwiększenie stężenia bilirubiny u 1,8% pacjentów, przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby.

U 7,3% pacjentów obserwowano przemijające i łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Leczenie skojarzone

Działania niepożądane wyszczególnione w tym punkcie dotyczą irynotekanu.

Brak dowodów na to, aby na profil bezpieczeństwa irynotekanu wpływał na cetuksymab i odwrotnie. W przypadku skojarzonego stosowania irynotekanu z cetuksymabem należy spodziewać się dodatkowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cetuksymabu (np. zmian trądzikopodobnych u 88% pacjentów). W celu uzyskania informacji na temat działań niepożądanych irynotekanu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem należy zapoznać się również z odpowiednią charakterystyką produktu leczniczego.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem, oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii lub stwierdzanych z większą częstością w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii. *Bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia:* zakrzepica i(lub) zatorowość. *Często, wszystkie stopnie nasilenia:* reakcje nadwrażliwości, niedokrwienie i(lub) zawał mięśnia sercowego. *Często, 3. i 4. stopień nasilenia:* gorączka neutropeniczna. W celu uzyskania kompletnych informacji na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kapecytabiny należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą tego leku.

Poniżej wymieniono działania niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii lub stwierdzane z większą częstością w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii. *Często, 3. i 4. stopień nasilenia:* neutropenia, zakrzepica i(lub) zatorowość, nadciśnienie tętnicze i niedokrwienie i(lub) zawał mięśnia sercowego. W celu uzyskania kompletnych informacji na temat działań niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą każdego z tych leków.

Nadciśnienie 3. stopnia stanowiło główne, istotne ryzyko związane z dodaniem bewacyzumabu do bolusa irynotekanu/5-FU/FA. Ponadto nastąpiło niewielkie nasilenie ciężkości działań niepożądanych chemioterapii stopnia 3/4 - biegunki i leukopenii, podczas tego schematu leczenia, w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko bolusem irynotekanu/5-FU/FA. W celu uzyskania informacji na temat działań niepożądanych irynotekanu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem należy zapoznać się również z charakterystyką produktu leczniczego tego leku.

Irynotekan badano w skojarzeniu z 5-FU i FA u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.

Dane dotyczące bezpieczeństwa i działań niepożądanych pochodzące z badań klinicznych pokazują bardzo często obserwowane NCI stopnia 3. lub 4., zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, skóry i tkanki podskórnej wg klasyfikacji układów i narządów MeDRA, możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem.

Następujące działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem irynotekanu zostały zgłoszone u 145 pacjentów leczonych irynotekaniem w terapii

skojarzonej z 5FU/FA w każdym 2-tygodniowym schemacie podawania w zalecanej dawce 180 mg/m².

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekanu w terapii skojarzonej (180 mg/m², co 2 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość
	Często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układ nerwowy	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności
	Często	Bóle brzucha, zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych, osłabienie
	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT), wzrost stężenia bilirubiny, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych (leczenie skojarzone)

Ciężką biegunkę obserwowano u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń postępowania podczas biegunki. Spośród ocenianych cykli leczenia ciężką biegunkę obserwowano w 3,9% cykli.

Obserwowano mniejszą częstość nasilonych **nudności i wymiotów** (odpowiednio u 2,1% i 2,8% pacjentów).

Zaparcia związane ze stosowaniem irynotekanu i(lub) loperamidu obserwowano u 3,4% pacjentów.

Neutropenię obserwowano u 82,5% pacjentów, z czego miała ona ciężki przebieg (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm³) u 9,8% pacjentów. W ocenianych cyklach leczenia u 67,3% pacjentów liczba granulocytów obojętnochłonnych osiągała poniżej 1000 komórek/mm³, w tym u 2,7% liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła < 500 komórek/mm³. Całkowite ustąpienie neutropenii obserwowano zwykle w ciągu 7-8 dni po podaniu produktu leczniczego.

Gorączkę z ciężką neutropenią stwierdzano u 3,4% pacjentów w 0,9% cykli leczenia. Epizody zakażeń występowały u około 2% pacjentów (w 0,5% cykli leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 2,1% pacjentów (w 0,5% cykli leczenia), epizody te doprowadziły do zgonu w jednym przypadku.

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

Małopłytkowość (liczba płytek <100 000/mm³) obserwowano u 32,6% pacjentów (w 21,8% cykli leczenia). Nie stwierdzono przypadków ciężkiej małopłytkowości (liczba płytek <50 000 /mm³).

Ostry zespół cholinergiczny

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 1,4% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu.

Silne **osłabienie** obserwowano u 6,2% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu.

Nie wykazano w sposób jednoznaczny związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem irynotekanu a tymi objawami. **Gorączka bez zakażenia** i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 6,2% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu.

Badania diagnostyczne

Obserwowano przemijający wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), alkalicznej fosfatazy lub wzrost stężenia bilirubiny w surowicy (stopnia 1 i 2) obserwowano odpowiednio u 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów bez przerzutów do wątroby. Przemijający wzrost aktywności enzymów wątrobowych stopnia 3 obserwowano odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów. Nie obserwowano zwiększenia aktywności enzymów stopnia 4.

Zwiększenie aktywności amylazy i(lub) lipazy zgłaszano bardzo rzadko.

Zgłaszano rzadkie przypadki hipokaliemii i hiponatremii, głównie związane z biegunką i wymiotami.

Inne działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, w których irynotekan podawano w schemacie tygodniowym

Następujące dodatkowe działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego zgłaszano w badaniach klinicznych irynotekanu: ból, posocznica, zaburzenia odbytnicy, kandydoza przewodu pokarmowego, hipomagnezemia, wysypka, objawy skórne, nieprawidłowy chód, dezorientacja, ból głowy, omdlenie, zaczerwienienie, bradykardia, zakażenie dróg moczowych, ból piersi, zwiększone stężenie gamma-glutamylotransferazy (GGTP), wynacznienie, zespół ostrego rozpadu guza, zaburzenia sercowo-naczyniowe (dławica piersiowa, zatrzymanie czynności serca, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, choroby naczyń obwodowych, zaburzenia naczyniowe) oraz incydenty zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica tętnic, zawał mózgu, udar naczyniowy mózgu, zakrzepowe zapalenie żył głębokich, zator tętnic kończyn dolnych, zator tętnicy płucnej, zapalenie zakrzepowe żył, zakrzepica i nagła śmierć) (patrz punkt 4.4).

Nadzór po wprowadzeniu do obrotu

Częstość występowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	– rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, jeden z przypadków został udokumentowany bakteriologicznie (<i>Clostridium difficile</i>); – posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	– obwodowa małopłytkowość z przeciwciałami skierowanymi przeciwko płytkom krwi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	– odwodnienie (z powodu biegunki i wymiotów); – hipowolemia
Zaburzenia układu immunologicznego	– reakcje nadwrażliwości; – reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	– przemijające zaburzenia mowy, w niektórych przypadkach związane z zespołem cholinergicznym obserwowanym podczas lub w krótkim okresie po infuzji irynotekanu; – parestezje

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zalecany termin
Zaburzenia serca	<ul style="list-style-type: none"> - nadciśnienie tętnicze (podczas lub po infuzji); - zapaść krążeniowa*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<ul style="list-style-type: none"> - śródmiąższowe choroby płuc przebiegające z naciekami płuc występują niezbyt często podczas terapii irynotekanem; zgłaszano wczesne objawy, takie jak duszność (patrz punkt 4.4); - duszność (patrz punkt 4.4); - czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	<ul style="list-style-type: none"> - niedrożność jelit: zgłaszano również przypadki niedrożności jelit bez poprzedniego zapalenia jelita grubego; - okrężnica olbrzymia; - krwotok z przewodu pokarmowego; - zapalenie okrężnicy; w niektórych przypadkach powikłane owrzodzeniem, krwawieniem, niedrożnością jelit lub zakażeniem; - zapalenie kątnicy; - niedokrwienne zapalenie okrężnicy; - wrzodziejące zapalenie okrężnicy; - krwawienie z przewodu pokarmowego; - zwiększona aktywność enzymów trzustki przebiegająca z objawami i bez objawów; - perforacja jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> - reakcje skórne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> - reakcje w miejscu infuzji
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie aktywności amylazy we krwi; - zwiększenie aktywności lipazy; - hipokaliemia; - hiponatremia przeważnie w przebiegu biegunki i wymiotów; - zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (tj. AspAT i AlAT), w przypadku braku postępujących przerzutów do wątroby były bardzo rzadko zgłaszane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<ul style="list-style-type: none"> - skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia czynności nerek i ostra niewydolność nerek u pacjentów zakażonych i(lub) u pacjentów z niedoborem płynów spowodowanym przez toksyny w przewodzie pokarmowym* - niewydolność nerek*
Zaburzenia naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> - nadciśnienie tętnicze*
* Rzadkie przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego lub niewydolność krążenia sercowego zaobserwowano u pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia w wyniku biegunki i(lub) wymiotów lub sepsy.	

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania produktu leczniczego po podaniu dawek prawie dwukrotnie większych od zalecanej terapeutycznie dawki, co może prowadzić do zgonu. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi była ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znane antidotum na irynotekan. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, aby zapobiec odwodnieniu w wyniku biegunki, a także leczyć wszelkie powikłania związane z zakażeniami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki cytostatyczne, inhibitory topoizomerazy I, kod ATC: L01XX19.

Dane doświadczałne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, który działa jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. W większości tkanek jest on metabolizowany do SN-38 przez karboksylesterazę. SN-38 wykazuje większą niż irynotekan aktywność w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i ma silniejsze działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 powoduje powstawanie jednoniciowych, uszkodzonych odcinków DNA, które blokują widełki replikacyjne DNA i są odpowiedzialne za cytotoksyczne działanie leku. Działanie cytotoksyczne obu związków jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S.

W warunkach *in vitro*, irynotekan i SN-38 nie są w istotny sposób rozpoznawane przez glikoproteinę P (MDR) i wykazują działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych opornych na dokсорubicynę i winblastynę.

Ponadto, irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe w warunkach *in vivo* przeciwko modelowym nowotworom mysim (gruczolakorakom: przewodów trzustkowych P03, sutka MA16/C, a także jelita grubego C38 i C51) oraz przeciwko nowotworom ludzkim przeszczepianym zwierzętom (gruczolakorakom: okrężnicy Co-4, sutka Mx-1, żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan jest również aktywny przeciwko nowotworom wykazującym ekspresję glikoproteiny P (MDR) (białaczki P388 odporne na winkrystynę i dokсорubicynę).

Oprócz aktywności przeciwnowotworowej, najważniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie acetylocholinoesterazy.

Dane kliniczne

Irynotekan stosowany w terapii skojarzonej w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałą postacią raka jelita grubego.

Irynotekan stosowany w chemioterapii wielolekowej z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem

Badanie fazy III przeprowadzono wśród 385 uprzednio nieleczonych pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, leczonych według schematu 2-tygodniowego (patrz punkt 4.2) albo według schematu tygodniowego. W schemacie 2-tygodniowym podawano:

Dzień 1 - irynotekan w dawce 180 mg/m² pc. co 2 tygodnie, następnie kwas folinowy (dawka 200 mg/m² pc., podawana w 2-godzinnej infuzji dożylniej) i 5-fluorouracyl (dawka 400 mg/m² pc., podawana w bolusie, po czym dawka 600 mg/m² pc., w 22-godzinnej infuzji dożylniej).

Dzień 2 - kwas folinowy i 5-fluorouracyl w tych samych dawkach oraz według tych samych schematów. W schemacie tygodniowym, podawano w ciągu 6 tygodni irynotekan w dawce

80 mg/m² pc., po czym kwas folinowy (w dawce 500 mg/m² pc., w 2-godzinnej infuzji dożylniej), a następnie 5-fluorouracyl (w dawce 2300 mg/m² pc., w 24-godzinnej infuzji dożylniej).

Skuteczność irynotekanu stosowanego w leczeniu skojarzonym według 2 opisanych powyżej schematów leczenia oszacowano w grupie 198 pacjentów:

	Schematy leczenia skojarzonego (n=198)		Schemat tygodniowy (n=50)		Schemat 2-tygodniowy (n=148)	
	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA
Wskaźnik odpowiedzi (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
Wartość p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana czasu do progresji (w miesiącach)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Wartość p	p<0,001		NS		p=0,01	
Mediana czasu odpowiedzi na leczenie (w miesiącach)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Wartość p	NS		p=0,043		NS	
Mediana czasu odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby (w miesiącach)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Wartość p	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (w miesiącach)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Wartość p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana przeżycia (w miesiącach)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Wartość p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NS: statystycznie nieznamienny

*: według analizy populacji zgodnie z protokołem

W schemacie tygodniowym, odsetek występowania ciężkiej biegunki wynosił 44,4% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU i FA oraz 25,6% u pacjentów leczonych 5FU i FA w monoterapii. Odsetek występowania ciężkiej neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 500 komórek/mm³) wynosił 5,8% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU i FA oraz 2,4% u pacjentów leczonych 5FU i FA w monoterapii.

Poza tym, mediana czasu do wystąpienia pogorszenia się stanu ogólnego była statystycznie znacznie dłuższa w przypadku podawania irynotekanu w leczeniu skojarzonym, w porównaniu z grupą leczoną 5FU i FA w monoterapii (p=0,046).

Ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzono w badaniu fazy III, przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Pogorszenie się ogólnego stanu pacjenta występowało zwykle później w grupie leczonej irynotekaniem. Ogólny stan zdrowia i(lub) jakość życia były nieznacznie lepsza w grupie otrzymującej irynotekanu w leczeniu skojarzonym, chociaż w stopniu nieznamiennym statystycznie. Wykazano tym samym, że skuteczność irynotekanu w leczeniu skojarzonym nie wpływa na pogorszenie jakości życia.

Leczenie skojarzone z bewacyzumabem

W randomizowanym, podwójnie ślepy, aktywnie kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III oceniano skuteczność leczenia irynotekanu w skojarzeniu z 5FU, FA i bewacyzumabem jako lek pierwszego rzutu u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Podanie dodatkowo bewacyzumabu w leczeniu irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU i FA prowadziło do statystycznie znaczącego wzrostu całkowitego przeżycia. Korzyści kliniczne, oszacowane w oparciu o całkowite przeżycie, obserwowano we wszystkich uprzednio określonych podgrupach pacjentów, włączając te określone przez wiek, płeć, stan ogólny, pierwotne umiejscowienie nowotworu, liczbę narządów objętych chorobą i czas trwania choroby przerzutowej. Zalecane jest zapoznanie się z Charakterystyką Produktu Leczniczego opracowaną dla bewacyzumabu. Dane dotyczące skuteczności wyników badania AVF2107g zebrano w poniższej tabeli.

	AVF2107g	
	Grupa 1 Irynotekan/5FU/FA Placebo	Grupa 2 Irynotekan/ 5FU/FA Avastin^a
Liczba pacjentów	411	402
Całkowite przeżycie		
Mediana czasu (w miesiącach)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Współczynnik ryzyka ^b		0,660
Wartość p		0,00004
Czas przeżycia bez progresji choroby		
Mediana czasu (w miesiącach)	6,2	10,6
Współczynnik ryzyka		0,54
Wartość p		<0,0001
Wskaźnik odpowiedzi całkowitej		
Wskaźnik (%)	34,8	44,8
95% przedział ufności (CI)	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Wartość p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi		
Mediana czasu (w miesiącach)	7,1	10,4
25–75 percentyl (w miesiącach)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg co dwa tygodnie

^b Zależny od grupy kontrolnej.

Leczenie skojarzone z cetuksymabem

EMR 62 202-013: randomizowane badanie kliniczne u pacjentów z rozsiałą postacią raka jelita grubego, którzy nie otrzymywali uprzednio leczenia z powodu raka jelita grubego z przerzutami, w którym porównywano leczenie skojarzone cetuksymabu i irynotekanu z 5-fluorouracylem i (lub) kwasem folinowym (5-FU/FA) w infuzji (599 pacjentów) z taką samą chemioterapią bez cetuksymabu (599 pacjentów). Odsetek pacjentów z rakiem z genem KRAS typu dzikiego (ang. wild-type) w populacji pacjentów, u których oceniano status KRAS wynosił 64%.

Dane o skuteczności otrzymane w powyższym badaniu przedstawiono w poniższej tabeli:

Punkt końcowy	Ogólna populacja		Populacja z genem KRAS typu dzikiego	
	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				
współczynnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
wartość p	0,0479		0,0167	

CI (ang. Confidence Interval)=przedział ufności, FOLFIRI=irynotekan plus 5-FA/FA w infuzji, ORR (ang. Objective Response Rate)=odsetek odpowiedzi obiektywnych (pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią),

PFS (ang. Progression Free Survival)=okres przeżycia bez progresji choroby

Irynotekan stosowany w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (CAIRO) potwierdzają skuteczność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m² pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rozsiałą postacią raka jelita grubego. 820 pacjentów randomizowano do grup otrzymujących leczenie sekwencyjne (n=410) lub leczenie skojarzone (n=410). Leczenie sekwencyjne składało się z leczenia pierwszego rzutu kapecytabiną (1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), leczenia drugiego rzutu irynotekaniem (350 mg/m² pc. dnia 1.) oraz leczenia trzeciego rzutu kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. dnia 1.). Leczenie skojarzone składało się z leczenia pierwszego rzutu kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² pc. dnia 1.) (schemat XELIRI) oraz leczenia drugiego rzutu kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. dnia 1.). Wszystkie cykle terapeutyczne podawano w odstępach 3-tygodniowych. W leczeniu pierwszego rzutu mediana okresu przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat) wynosiła 5,8 miesiące (95% CI; 5,1-6,2 miesiące) w przypadku monoterapii kapecytabiną i 7,8 miesiąca (95% CI; 7,0-8,3 miesiące) w przypadku schematu XELIRI (p=0,0002).

Dane z analizy okresowej wielośrodkowego, kontrolowanego badania klinicznego II fazy (AIO KRK 0604) potwierdzają skuteczność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Stu piętnastu pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowy okres przerwy), irynotekan (200 mg/m² pc. w 30-minutowej infuzji dnia 1 co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90-minutowej infuzji dnia 1. co 3 tygodnie); łącznie 118 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowy okres przerwy), oksaliplatyna (130 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji dnia 1. co 3 tygodnie)

i bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90-minutowej infuzji dnia 1. co 3 tygodnie). Odsetek pacjentów z okresem przeżycia bez progresji choroby po 6 miesiącach w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat) wyniósł 80% (XELIRI plus bewacyzumab) w porównaniu z 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity odsetek odpowiedzi (całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź) wyniósł 45% (XELOX plus bewacyzumab) w porównaniu z 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

Irynotekan stosowany w monoterapii w leczeniu drugiego rzutu rozsianej postaci raka jelita grubego

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

	Faza III					
	Irynotekan w stosunku do leczenia wspomagającego			Irynotekan w stosunku do 5 FU		
	Irynotekan n=183	Leczenie Podtrzymujące n=90	Wartość p	Irynotekan n=127	5-FU n=129	Wartość p
Przeżycie bez progresji choroby (%) po 6 miesiącach	Nie dotyczy	Nie dotyczy		33,5*	26,7	P= 0,03
Przeżycie po 12 miesiącach (%)	36,2 *	13,8	p=0,0001	44,8 *	32,4	p=0,0351
Mediana przeżycia (w miesiącach)	9,2 *	6,5	p=0,0001	10,8 *	8,5	p=0,0351

*: różnica statystycznie znamienne

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

Dodatkowo przeprowadzono badanie II fazy w grupie 304 pacjentów leczonych irynotekaniem z zastosowaniem tygodniowego schematu dawkowania. Pacjenci otrzymywali irynotekan w infuzji dożylną trwającej 90 minut w dawce 125 mg/m² pc. przez 4 kolejne tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy w podawaniu leku. W badaniach tych mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wynosiła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia – 10 miesięcy. Obserwowano podobny profil bezpieczeństwa podczas zastosowania tygodniowego schematu leczenia u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową 125 mg/m² pc., w porównaniu z zastosowanym 3-tygodniowym schematem dawkowania. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 11 dni.

Irynotekan w leczeniu skojarzonym z cetuksymabem po niepowodzeniu cytotoksycznej terapii z irynotekaniem

Skuteczność stosowania irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem badano w dwóch badaniach klinicznych. Leczenie skojarzone zastosowano u 356 pacjentów z receptorem EGFR, wykazującym ekspresję raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, u których w niedalekiej przeszłości nie powiodło się leczenie cytotoksyczne, a których stan ogólny był minimalny według skali Karnofskiego i wyniósł 60 (u większości z nich stan ogólny według skali Karnofsky'ego wyniósł \geq 80).

EMR 62 202-007: to randomizowane badanie miało na celu porównanie stosowania irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem (218 pacjentów) z podawaniem cetuksymabu w monoterapii (111 pacjentów).

IMCL CP02-9923: Badanie otwarte, bez grupy kontrolnej, oceniało stosowanie leczenia skojarzonego u 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane na podstawie tych badań przedstawiono poniżej:

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

CI (confidence interval)=przedział ufności, DCR (disease control rate)=odsetek kontroli choroby (pacjenci z całkowitą odpowiedzią, odpowiedzią częściową lub stabilizacją choroby przez co najmniej 6 tygodni), ORR (objective response rate)=obiektywny odsetek odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową), OS (overall survival time)=całkowity czas przeżycia, PFS (progression-free survival)=czas przeżycia bez progresji choroby

Skuteczność stosowania irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem była większa niż skuteczność leczenia cetuksymabem w monoterapii pod względem obiektywnego odsetka odpowiedzi (ORR), odsetka kontroli choroby (DCR) i czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS). W badaniach randomizowanych nie stwierdzono wpływu na całkowite przeżycie (współczynnik ryzyka 0,91, $p = 0,48$).

Dane farmakokinetyczne - farmakodynamiczne

Nasilenie głównych działań niepożądanych irynotekanu (np. neutropenia i biegunka) zależy od ekspozycji (wartości AUC) na lek macierzysty i jego metabolit SN-38. Zaobserwowano istotną korelację między toksycznością hematologiczną (zmniejszeniem liczby krwinek białych i maksymalnym zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych) oraz intensywnością biegunki, a wartościami AUC dla irynotekanu i metabolitu SN-38 w monoterapii.

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1

UDP-glukuronozylotransferaza 1A1 (UGT1A1) uczestniczy w dezaktywacji metabolicznej aktywnego metabolitu irynotekanu (SN-38) do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G). Gen kodujący UGT1A1 wykazuje duży polimorfizm, co prowadzi do zmienności międzyosobniczej w zakresie zdolności metabolicznych. Jedną swoistą odmianą genu UGT1A1 obejmuje polimorfizm w regionie promotora określanym mianem wariantu UGT1A1*28. Wariant ten oraz inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 (np. zespół Criglera-Najjara czy zespół Gilberta) wiążą się ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu. Dane z przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że osoby z zespołem Criglera-Najjara (typu 1 i 2) oraz osoby homozygotyczne pod względem allelu UGT1A1*28 (zespół Gilberta) narażone są na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej (3 i 4 stopień nasilenia) w wyniku podawania irynotekanu w umiarkowanych lub dużych dawkach (>150 mg/m² pc.). Nie potwierdzono związku pomiędzy genotypem UGT1A1 a występowaniem indukowanej przez irynotekan biegunki.

U pacjentów będących homozygotami pod względem allelu UGT1A1*28 należy stosować zwykłą dawkę początkową irynotekanu. Pacjentów tych należy jednak monitorować pod kątem ewentualnych objawów toksyczności hematologicznej. Zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu należy rozważyć u pacjentów, u których przy poprzednim leczeniu odnotowywano objawy toksyczności hematologicznej. Nie ustalono, o ile należy zmniejszyć dawkę początkową w tej

populacji pacjentów, toteż wszelkie modyfikacje dawkowania powinny opierać się na tolerancji leczenia przez pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie ma wystarczających danych, na podstawie których można wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski na temat przydatności klinicznej genotypowania UGT1A1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U 60 pacjentów w trakcie badań I fazy stosowano następujący schemat dawkowania: dawki od 100 do 750 mg/m² pc., co 3 tygodnie, w 30-minutowych infuzjach dożylnych. Irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji leku. Średnia wartość klirensu osocza wynosiła 15 l/godz./m², a stała objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosiła 157 l/m². Średni okres półtrwania w osoczu irynotekanu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wynosił 12 minut, w drugiej fazie 2,5 godziny, a w fazie końcowej 14,2 godziny. Metabolit SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynoszącym 13,8 godzin. Pod koniec infuzji, przy podaniu zalecanej dawki 350 mg/m² pc., średnie maksymalne stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu krwi wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, zaś średnie wartości pola pod krzywą (AUC) wynosiły odpowiednio 34 µg. godz./ml i 451 ng. godz./ml. Dużą zmienność międzypersonalną parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu przeprowadzono wśród 148 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, leczonych w badaniach fazy II według różnych schematów dawkowania, w których stosowano różne dawki. Parametry farmakokinetyczne oszacowane w oparciu o model trójkompartamentowy były zbliżone do parametrów obserwowanych w badaniach fazy I. We wszystkich badaniach wykazano, że ekspozycja irynotekanu (CPT-11) i SN-38 zwiększa się proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11 oraz że ich farmakokinetyka nie zależy od liczby uprzednio podanych cykli leczenia oraz schematu dawkowania.

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

Wyniki badań bilansu masy i metabolizmu, w których stosowano produkt leczniczy znakowany izotopem węgla ¹⁴C, wykazały, że ponad 50% dawki irynotekanu podawanego dożylnie wydala się w formie niezmienionej, 33% z kałem, głównie przez żółć, zaś 22% z moczem.

Każdy z dwóch szlaków metabolicznych dotyczy co najmniej 12% dawki:

- Hydroliza przez karboksyloesterazę do aktywnego metabolitu SN-38. SN-38 jest eliminowany głównie przez sprzężanie z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany z żółcią i moczem (mniej niż 0,5% dawki irynotekanu). Glukuronian SN-38 prawdopodobnie jest następnie hydrolizowany w jelitach.
- Oksydacja z udziałem enzymów cytochromu P450 3A powoduje otwarcie zewnętrznego pierścienia piperidyny oraz utworzenie pochodnej kwasu aminopentanowego (APC) i głównej pochodnej aminowej (NPC) (patrz punkt 4.5).

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

U pacjentów z bilirubinemią 1,5 do 3 razy większą niż wartość górnej granicy normy klirens irynotekanu jest obniżony o około 40%. U tych pacjentów stosowanie irynotekanu w dawce 200 mg/m² pc. prowadzi do uzyskania stężenia produktu leczniczego w osoczu, porównywalnego ze stężeniem obserwowanym po podawaniu irynotekanu w dawce 350 mg/m² pc. pacjentom chorym na raka z prawidłowymi parametrami czynności wątroby.

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) oraz w warunkach *in vivo*, w teście mikrojąderekowym u myszy.

Niemniej jednak, nie wykazano działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano raz w tygodniu przez 13 tygodni maksymalną dawkę 150 mg/m² pc. (mniej niż połowę dawki zalecanej dla człowieka), w ciągu 91 tygodni po zakończeniu leczenia, nie zgłoszono wystąpienia nowotworów będących następstwem leczenia.

Badania toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym irynotekanu przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne dotyczyły układów krwiotwórczego i limfatycznego. U psów zgłoszono wystąpienie opóźnionej biegunki, związanej z zanikiem i ogniskową martwicą błony śluzowej jelit. U psów również obserwowano wyłysienie.

Nasilenie tych działań zależało od podanej dawki i miało charakter odwracalny.

Rozmnażanie

Irynotekan wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach mniejszych od dawki leczniczej u ludzi. U szczurów potomstwo rodziców otrzymujących irynotekan z zaburzeniami zewnętrznymi wykazywało zmniejszoną płodność. Objawu tego nie obserwowano u morfologicznie prawidłowego potomstwa. U ciężarnych samic szczura stwierdzono zmniejszenie masy łożyska, a u potomstwa - zmniejszenie żywotności płodów i zwiększenie częstości występowania zaburzeń zachowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol E420

Kwas mlekowy

Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)

Kwas solny (w celu dostosowania pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem:

2 lata

Fiolka po otwarciu:

Po otwarciu fiołki jej zawartość należy zużyć natychmiast.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną po rozcieńczeniu postaci produktu leczniczego w zalecanych roztworach do infuzji (patrz punkt 6.6) przez 24 godziny w temperaturze 15-25°C oraz przez 48 godzin w temperaturze 2-8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu, chyba że sposób otwierania lub rozcieńczania wyklucza ryzyko zakażenia mikrobiologicznego.

Jeżeli produkt leczniczy nie jest zużyty od razu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki jego przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 2 ml:

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji znajduje się w fiolce o pojemności 2 ml ze szkła oranżowego typu I z chlorobutyłowym, gumowym korkiem zabezpieczonym aluminiowym wieczkiem typu „flip-off”.

Fiolka o pojemności 5 ml:

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji znajduje się w fiolce o pojemności 5 ml ze szkła oranżowego typu I z chlorobutyłowym, gumowym korkiem zabezpieczonym aluminiowym wieczkiem typu „flip-off”.

Fiolka o pojemności 15 ml:

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji znajduje się w fiolce o pojemności 20 ml ze szkła oranżowego typu I z szarym, butylowym, gumowym korkiem zabezpieczonym wieczkiem typu „Flip-off”.

Fiolka pojemności 25 ml:

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji znajduje się w fiolce o pojemności 30 ml ze szkła oranżowego typu I z szarym, butylowym, gumowym korkiem zabezpieczonym wieczkiem typu „flip-off”.

Wielkość opakowania:

1 fiolka o pojemności 2 ml

1 fiolka o pojemności 5 ml

1 fiolka o pojemności 15 ml

1 fiolka o pojemności 25 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Instrukcja dotycząca przygotowywania i stosowania produktu leczniczego

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, należy zachować ostrożność podczas przygotowywania i stosowania produktu leczniczego Irinotecan Fresenius. Rozcieńczenie powinno być wykonane w warunkach sterylnych przez wyszkolony personel w miejscu do tego wyznaczonym. Należy zastosować środki ostrożności, aby nie dopuścić do kontaktu produktu leczniczego ze skórą i błonami śluzowymi.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania

Irinotecan Fresenius jest przeznaczony wyłącznie do podawania w infuzji, po uprzednim rozcieńczeniu w zalecanych rozpuszczalnikach: 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji lub 5% roztwór glukozy do infuzji.

Należy aseptycznie pobrać za pomocą kalibrowanej strzykawki wymaganą ilość produktu leczniczego Irinotecan Fresenius z fiolki i wstrzyknąć do worka lub butelki z płynem infuzyjnym o pojemności 250 ml. Powstały roztwór należy następnie starannie wymieszać ręcznie obracając.

W razie pojawienia się osadu w fiolce lub w przygotowanym roztworze do infuzji, produkt leczniczy należy zniszczyć zgodnie ze standardowymi procedurami postępowania dotyczącymi usuwania leków cytotoksycznych.

Instrukcje bezpieczeństwa dotyczące przygotowywania produktu leczniczego Irinotecan Fresenius.

1. Wszystkie czynności należy wykonać w wydzielonym pomieszczeniu. Wymagane jest używanie ochronnych rękawiczek i fartucha. W przypadku braku osobnego pomieszczenia, należy zastosować maskę i okulary ochronne.
2. Otwarte pojemniki, takie jak fiolki, butelki, zużyte kaniule, strzykawki, cewniki, rurki i pozostałości po środkach cytostatycznych należy uznać za odpady niebezpieczne i zniszczyć je zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi postępowania z ODPADAMI NIEBEZPIECZNYMI.
3. Instrukcje postępowania w przypadku rozlania roztworu:
 - należy założyć rękawiczki ochronne;
 - stłuczone szkło należy zebrać i umieścić w pojemniku na ODPADY NIEBEZPIECZNE;
 - skażone powierzchnie należy właściwie spłukać przy użyciu obfitej ilości zimnej wody;
 - spłukane powierzchnie należy wytrzeć do sucha, a materiały stosowane do wycierania wyrzucić zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania z ODPADAMI NIEBEZPIECZNYMI.
4. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Irinotecan Fresenius ze skórą, zanieczyszczone miejsce należy poleć obfitą ilością wody, po czym przemyć wodą z mydłem. W razie kontaktu z błonami śluzowymi należy natychmiast dokładnie przepłukać je wodą. W przypadku występowania jakiegokolwiek uczucia dyskomfortu należy zwrócić się do lekarza.
5. W razie dostania się produktu leczniczego Irinotecan Fresenius do oczu należy dokładnie przepłukać je dużą ilością wody. Należy niezwłocznie skontaktować się z okulistą.

Usuwanie pozostałości produktu leczniczego

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16093

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

16.10.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO