

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg irinotekanu chlorowodoru trójwodnego, co odpowiada 17,33 mg/ml irinotekanu.

Każda fiolka leku Irinotecan Mylan o pojemności 2 ml zawiera 40 mg irinotekanu chlorowodoru trójwodnego.

Każda fiolka leku Irinotecan Mylan o pojemności 5 ml zawiera 100 mg irinotekanu chlorowodoru trójwodnego.

Substancje pomocnicze:

Sorbitol E420 (45 mg/ml)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, białawy roztwór bez widocznych cząstek, o pH od 3,0 do 3,8 i osmolarności od 270 do 392 mOsm/l.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Irinotecan Mylan jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i odbytnicy:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni chemioterapią w leczeniu zaawansowanego stadium choroby
- w monoterapii u pacjentów, u których uznany schemat terapeutyczny z 5-fluorouracylem zakończył się niepowodzeniem.

Irinotecan Mylan w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) i z genem KRAS typu dzikiego, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu choroby przerzutowej lub po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej irinotecan (patrz punkt 5.1).

Irinotecan Mylan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Irinotecan Mylan w skojarzeniu z kapecytabiną i bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania wyłącznie u osób dorosłych. Po rozcieńczeniu Irinotecan Mylan roztwór do infuzji powinien być podawany do żyły obwodowej lub centralnej.

### **Zalecane dawkowanie:**

#### Monoterapia (u wcześniej leczonych pacjentów):

Zalecana dawka leku Irinotecan Mylan to 350 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w formie infuzji dożylniej trwającej od 30 do 90 minut co trzy tygodnie (patrz niżej: „Sposób podawania” i punkty 4.4 i 6.6)

#### Leczenie skojarzone (u wcześniej nieleczonych pacjentów):

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność irinotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) zostały ocenione w następującym schemacie podawania (patrz punkt 5.1): irinotekan z 5FU/FA w schemacie dawkowania co 2 tygodnie.

Zalecana dawka leku irinotekanu to 180 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana co 2 tygodnie w formie infuzji dożylniej trwającej od 30 do 90 minut, po której podaje się w infuzji dożylniej kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania cetuksymabu w skojarzeniu z irinotekaniem zamieszczono w drukach informacyjnych dotyczących cetuksymabu.

Zwykle podaje się tę samą dawkę irinotekanu jak w ostatnich cyklach poprzednio stosowanego schematu zawierającego irinotekan. Irinotekanu nie wolno podawać wcześniej niż godzinę po zakończeniu infuzji cetuksymabu.

Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku.

Informacje na temat dawkowania i sposobu podawania kapecytabiny w skojarzeniu z irinotekaniem można znaleźć w punkcie 5.1 oraz w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczącej kapecytabiny.

### **Modyfikacje dawkowania:**

Irinotecan Mylan powinien być podawany po zmniejszeniu się nasilenia wszystkich zdarzeń niepożądanych do stopnia zerowego lub pierwszego wg klasyfikacji NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) i po całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z leczeniem. Rozpoczynając kolejną infuzję, dawka leku Irinotecan Mylan i 5FU (jeśli jest stosowany) powinna być zmniejszona odpowiednio do najcięższego stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych obserwowanych przy poprzedniej infuzji. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni aby umożliwić wyleczenie zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

W przypadku wystąpienia wymienionych niżej zdarzeń niepożądanych dawkę leku Irinotecan Mylan i (lub) 5FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć o 15 do 20%:

- objawy toksyczności hematologicznej (neutropenii 4. stopnia, gorączki neutropenicznej (neutropenii w stopniu 3. do 4. i gorączce w stopniu a 2. do 4.), małopłytkowości i leukopenii (stopnia 4.),
- objawy toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. do 4.).

Konieczne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z irinotekaniem zawartych w drukach informacyjnych dotyczących cetuksymabu.

Informacje na temat modyfikowania dawkowania bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z lekiem Irinotecan Mylan/5FU/FA są zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dotyczącej bewacyzumabu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dotyczącą kapecytabiny u pacjentów powyżej 65. roku życia zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę. Patrz też – zalecenia dotyczące modyfikowania dawkowania dla schematu skojarzonego podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dotyczącej kapecytabiny.

#### **Szczególne populacje pacjentów:**

**Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** Monoterapia: Dawkę początkową leku Irinotecan Mylan należy ustalić w zależności od stężenia bilirubiny we krwi (w przypadku stężenia nieprzekraczającego trzykrotności górnej granicy normy) u pacjentów w stanie ogólnym ocenionym na  $\leq 2$  punkty wg skali czynnościowej WHO. U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50% klirens irinotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), w związku z czym zwiększone jest ryzyko wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej. W tej populacji pacjentów należy w związku z tym co tydzień oznaczać morfologię krwi obwodowej.

- U pacjentów u których stężenie bilirubiny nie jest większe niż półtorakrotność górnej granicy normy zalecana dawka leku Irinotecan Mylan wynosi 350 mg/m<sup>2</sup> pc.
- U pacjentów u których stężenie bilirubiny wynosi od półtorakrotności do trzykrotności górnej granicy normy zalecana dawka leku Irinotecan Mylan wynosi 200 mg/m<sup>2</sup> pc.
- Pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż trzykrotność górnej granicy normy, nie należy leczyć lekiem Irinotecan Mylan (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych irinotekaniem stosowanym w skojarzeniu z innymi lekami.

**Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:** Nie zaleca się stosowania leku Irinotecan Mylan u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, bowiem nie przeprowadzono stosownych badań w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

**Pacjenci w podeszłym wieku:** U pacjentów w podeszłym wieku nie przeprowadzono żadnych badań farmakokinetyki dotyczących tego leku. W tej populacji dawkę należy jednak dobierać ostrożnie ze względu na zwiększoną częstość pogorszenia funkcji biologicznych. Populacja ta wymaga intensywniejszego nadzoru (patrz punkt 4.4).

**Dzieci:** Leku Irinotecan Mylan nie należy stosować u dzieci.

#### **Sposób podawania:**

Irinotecan Mylan jest lekiem cytotoksycznym; informacje na temat rozcieńczania oraz specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania – patrz punkt 6.6.

Leku Irinotecan Mylan nie należy podawać w bolusie dożylnym ani w infuzji dożylny trwającej krócej niż 30 minut lub dłużej niż 90 minut.

#### **Czas trwania leczenia:**

Leczenie lekiem Irinotecan Mylan należy kontynuować do momentu stwierdzenia obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Dodatni wywiad w kierunku reakcji nadwrażliwości na irinotekanu chlorowodorek trójwodny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stężenie bilirubiny większe niż trzykrotność górnej granicy normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan ogólny oceniony na  $>2$  punkty w skali WHO.
- Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca (patrz punkt 4.5).

- Informacje na temat dodatkowych przeciwwskazań dotyczących stosowania cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny zamieszczono w drukach informacyjnych dotyczących tych produktów leczniczych.
- Laktacja (patrz punkty 4.4 i 4.6).

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

Irinotecan Mylan powinien być stosowany wyłącznie w placówkach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytostatycznych i powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia chemioterapii przeciwnowotworowej.

Ze względu na rodzaj i częstość występowania zdarzeń niepożądanych Irinotecan Mylan może być zapisywany w wymienionych poniżej przypadkach wyłącznie po rozważeniu spodziewanych korzyści i możliwych zagrożeń:

- U pacjentów z czynnikiem ryzyka, szczególnie u pacjentów w stanie ogólnym ocenionym na 2 punkty w skali WHO.
- W rzadko występujących przypadkach, w których uznaje się mało prawdopodobne, że pacjent będzie w stanie stosować się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (konieczność natychmiastowego rozpoczęcia i długotrwałego kontynuowania leczenia przeciwbiegunkowego połączonego z przyjmowaniem dużych ilości płynów w momencie wystąpienia biegunki opóźnionej). U tych pacjentów zaleca się ścisły nadzór szpitalny.

Kiedy Irinotecan Mylan jest stosowany w monoterapii, zwykle jest zapisywany w schemacie dawkowania co 3 tygodnie. Można jednak rozważyć zastosowanie schematu dawkowania co tydzień (patrz punkt 5.1) u pacjentów wymagających ściślejszej obserwacji lub narażonych na szczególne ryzyko ciężkiej neutropenii.

##### **Opóźniona biegunka**

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki ponad 24 godziny po podaniu leku Irinotecan Mylan i w dowolnym momencie przed kolejnym cyklem leczenia. Kiedy produkt leczniczy stosowany jest w monoterapii, mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 5 dni po infuzji irinotekanu. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu pierwszego płynnego stolca i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Pacjenci narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia biegunki to pacjenci uprzednio poddawani radioterapii skierowanej na jamę brzuszną i (lub) miednicę małą, pacjenci z hiperleukocytozą w momencie rozpoczynania leczenia, pacjenci w stanie ogólnym ocenionym na  $\geq 2$  punkty w skali WHO oraz kobiety. Jeśli nie podejmie się odpowiedniego leczenia, biegunka może zagrażać życiu, szczególnie w przypadku współistnienia neutropenii.

W momencie wystąpienia pierwszego płynnego stolca, pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie dużych ilości płynów zawierających elektrolity i należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe. Leczenie przeciwbiegunkowe zapisuje lekarz oddziału, na którym podany został Irinotecan Mylan. Po wypisaniu ze szpitala pacjent powinien wykupić zapisane mu leki, tak aby mógł rozpocząć leczenie biegunki, natychmiast po jej wystąpieniu. Pacjent musi też niezwłocznie poinformować swojego lekarza lub oddział, na którym otrzymuje Irinotecan Mylan, o wystąpieniu biegunki.

Aktualnie zalecane leczenie przeciwbiegunkowe obejmuje duże dawki loperamidu (pierwsza dawka wynosząca 4 mg, a następnie 2 mg co 2 godziny). Leczenie to należy kontynuować przez 12 godzin od wystąpienia ostatniego płynnego stolca i leczenia tego nie należy modyfikować. W żadnym wypadku nie należy podawać tych dawek loperamidu dłużej niż przez 48 kolejnych godzin – ze względu na ryzyko wystąpienia niedrożności porażennej jelit – ani też krócej niż przez 12 godzin.

Jeśli bieguncie towarzyszy ciężka neutropenia (liczba neutrofilii  $< 500/\text{mm}^3$ ), wówczas oprócz leczenia przeciwbiegunkowego należy podawać profilaktycznie antybiotyki o szerokim spektrum działania.

W wymienionych poniżej przypadkach, oprócz antybiotykoterapii, zaleca się w celu leczenia biegunki hospitalizowanie pacjenta:

- jeśli bieguncie towarzyszy gorączka,
- w przypadku ciężkiej biegunki (wymagającej nawadniania dożylnego),
- w przypadku biegunki utrzymującej się ponad 48 godzin od rozpoczęcia stosowania loperamidu w dużych dawkach.

Loperamidu nie należy stosować profilaktycznie nawet u pacjentów, u których opóźniona biegunka pojawiała się w poprzednich cyklach leczenia.

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

### **Hematologia**

Podczas leczenia lekiem Irinotecan Mylan zaleca się cotygodniowe kontrolowanie morfologii krwi obwodowej. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia neutropenii i o znaczeniu gorączki.

Gorączka neutropeniczna (temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  i liczba neutrofilii  $\leq 1000/\text{mm}^3$ ) powinna być leczona w trybie pilnym w szpitalu antybiotykami o szerokim spektrum działania podawanymi dożylnie.

U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia hematologiczne, zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego podczas jego kolejnego podania (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z ciężką biegunką narażeni są na zwiększone ryzyko występowania zakażeń i objawów toksyczności hematologicznej. U pacjentów z ciężką biegunką należy oznaczyć morfologię krwi obwodowej.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem leczenia należy oznaczać parametry czynnościowe wątroby.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od półtorakrotności do trzykrotności górnej granicy normy należy co tydzień kontrolować morfologię krwi obwodowej ze względu na zmniejszony klirens irinotekanu (patrz punkt 5.2) i zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej w tej populacji pacjentów. Leku Irinotecan Mylan nie należy podawać pacjentom, u których stężenie bilirubiny jest większe niż trzykrotność górnej granicy normy (patrz punkt 4.3).

### **Nudności i wymioty**

Przed każdorazowym podaniem leku Irinotecan Mylan zaleca się profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych. Nudności i wymioty są często obserwowane. Pacjenci u których wystąpiły wymioty, którym towarzyszy opóźniona biegunka, powinni być niezwłocznie hospitalizowani w celu zastosowania odpowiedniego leczenia.

### **Ostry zespół cholinergiczny**

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (definiowany jako wystąpienie wczesnej biegunki i innych objawów podmiotowych i przedmiotowych, takich jak wzmożona potliwość, bolesne kurcze brzucha, łzawienie, zwężenie źrenic i ślinotok) należy podać siarczan atropiny (w dawce 0,25 mg podskórnie), chyba że istnieją ku temu przeciwwskazania kliniczne (patrz punkt 4.8). U pacjentów chorujących na astmę należy zachować ostrożność. U pacjentów, u których wystąpił ostry i ciężki zespół cholinergiczny, przy podaniu kolejnych dawek leku Irinotecan Mylan zaleca się profilaktyczne podawanie siarczanu atropiny.

### **Zaburzenia układu oddechowego**

Śródmiąższowa choroba płuc której objawami są nacieki tkanki płucnej występuje niezbyt często w trakcie leczenia irinotekaniem. Śródmiąższowa choroba płuc może prowadzić do zgonu. Czynniki ryzyka związane z rozwojem śródmiąższowej choroby płuc obejmują stosowanie leków pneumotoksycznych, radioterapię i stosowanie czynników pobudzających powstawanie kolonii komórkowych. Pacjentów, u których występują czynniki ryzyka, należy ściśle monitorować w kierunku objawów ze strony układu oddechowego przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia irinotekaniem.

### **Wynacznienie leku**

Choć irinotekan nie jest uważany za lek uszkodzający tkanki, to mimo to należy zachować ostrożność, by nie dopuścić do wynacznienia leku, oraz monitorować miejsce wlewu w kierunku występowania objawów reakcji zapalnej. W przypadku wynacznienia leku zaleca się przepłukanie miejsca podania i przyłożenie kompresu lodowego.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Ze względu na zwiększoną częstość pogorszenia funkcji biologicznych, w szczególności czynności wątroby, u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność przy ustalaniu dawki leku Irinotecan Mylan (patrz punkt 4.2).

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

Pacjentom nie wolno podawać leku Irinotecan Mylan dopóki nie ustąpi niedrożność jelit (patrz punkt 4.3).

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

Nie przeprowadzono badań w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### **Choroby serca**

Incydenty niedokrwienia mięśnia sercowego obserwowano po podaniu irinotekanu 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, powinni być zatem ściśle monitorowani i powinny zostać podjęte odpowiednie działania zmierzające do zminimalizowania wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenia tytoniu, nadciśnienia tętniczego czy hiperlipidemii).

### **Działanie immunosupresyjne / zwiększona podatność na zakażenia**

Podawanie szczepionek żywych lub żywych atenuowanych pacjentom z obniżoną odpornością na skutek przyjmowania leków używanych w chemioterapii, w tym irinotekanu, może prowadzić do rozwoju poważnych lub prowadzących do zgonu zakażeń. U pacjentów otrzymujących irinotekan należy unikać podawania żywych szczepionek. Można podawać zabite lub inaktywowane szczepionki, jednak odpowiedź organizmu na nie może być zmniejszona.

### **Inne**

Irinotecan Mylan zawiera sorbitol. Nie stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

U pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami bądź posocznica, rzadko obserwowano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności krążenia. Podczas stosowania leku, a także przez co najmniej trzy miesiące po zakończeniu jego stosowania należy bezwzględnie stosować antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

Należy unikać stosowania irinotekanu łącznie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) lub induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, zielem dziurawca), gdyż mogą one zmieniać metabolizm irinotekanu (patrz punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednym mililitrze, co oznacza, że może być uznany za praktycznie wolny od sodu.

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

Nie można wykluczyć interakcji irinotekanu z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Irinotecan Mylan ma działanie hamujące cholinesterazę, a leki posiadające takie działanie mogą wydłużać czas trwania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego powodowanej przez

suksametonium i antagonizować działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe niedepolaryzujących leków zwiotczających.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne podawanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A (np. karbamazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irinotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 (SN-38G) i osłabienia efektów farmakodynamicznych. Wpływ tego rodzaju leków przeciwdrgawkowych odzwierciedlał spadek wartości AUC dla SN-38 i SN-38G o 50% lub więcej.

Oprócz indukcji izoenzymów z grupy 3A układu cytochromu P450 pewną rolę w zmniejszaniu ekspozycji na irinotekan i jego metabolity może odgrywać wzmożona glukuronidacja i wzmożone wydalanie z żółcią.

W jednym z badań wykazano, że jednoczesne podawanie irinotekanu z ketokonazolem prowadzi do zmniejszenia wartości AUC dla APC o 87% i zwiększenia wartości AUC dla SN-38 o 109% w porównaniu do stosowania irinotekanu w monoterapii.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących wraz z irinotekaniem leki wykazujące działanie hamujące (np. ketokonazol) lub indukujące (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) metabolizm leków szlakiem izoenzymu 3A4 układu cytochromu P450. Jednoczesne stosowanie irinotekanu z inhibitorem lub induktorem tego szlaku metabolicznego może zmieniać metabolizm irinotekanu, w związku z czym należy tego unikać (patrz punkt 4.4).

W zakrojonym na wąską skalę badaniu farmakokinetycznym (n = 5), w którym irinotekan w dawce 350 mg/m<sup>2</sup> pc. podawany był łącznie z zieleń dziurawca (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, odnotowano zmniejszenie stężeń w osoczu czynnego metabolitu irinotekanu — SN-38.

Stosowanie zieleń dziurawca prowadziło do zmniejszenia stężenia SN-38 w osoczu. W związku z powyższym nie należy stosować zieleń dziurawca jednocześnie z irinotekaniem (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schematach wielolekowych nie prowadzi do zmian farmakokinetyki irinotekanu.

Siarczan atazanawiru. Jednoczesne stosowanie siarczanu atazanawiru, który jest inhibitorem CYP3A4 i UGT1A1, może zwiększać ekspozycję układową na czynny metabolit irinotekanu — SN-38. Fakt ten lekarz powinien brać pod uwagę przy jednoczesnym podawaniu tych leków.

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytostatycznych. W nowotworach złośliwych, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych, powszechne jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych. Jeśli wskazane jest stosowanie antagonistów witaminy K, konieczne jest częstsze oznaczanie INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) 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 przeciwwskazane

- Szczepionka przeciw żółtej febrze: ze względu na ryzyko uogólnionej reakcji na tę szczepionkę prowadzącej do zgonu.

#### Jednoczesne stosowanie niezalecane

- Szczepionki żywe atenuowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze): ze względu na ryzyko rozwoju układowych, potencjalnie prowadzących do zgonu chorób (np. zakażeń). Ryzyko to jest zwiększone u pacjentów, u których z powodu choroby podstawowej stwierdza się obniżoną odporność.

Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeśli takowe istnieją (choroba Heinego-Medina).



- Fenytoina: ze względu na ryzyko zaostrzenia drgawek wynikających ze zmniejszonego wchłaniania fenytoiny w przewodzie pokarmowym na skutek podawania leków cytostatycznych bądź ze względu na ryzyko nasilenia działań toksycznych z powodu wzmożonego przez fenytoinę metabolizmu wątrobowego.

#### Jednoczesne stosowanie do rozważenia

- Cyklosporyna, takrolimus: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Nie ma dowodów na to, aby na profil bezpieczeństwa irinotekanu wpływał cetuksymab i *vice versa*.

W jednym z badań stwierdzono podobne stężenia irinotekanu u pacjentów otrzymujących w bolusie irinotekan/5FU/FA (irinotekan w dawce 125 mg/m<sup>2</sup> pc., 5FU w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. i leukoworynę w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanych w powtarzanych 6-tygodniowych cyklach, na które składały się 4 tygodnie podawania leków i 2 tygodnie przerwy w podawaniu leków) bez bewacyzumabu i z bewacyzumabem. Stężenia w osoczu aktywnego metabolitu irinotekanu — SN-38 — analizowano w podgrupie pacjentów (u około 30 na grupę badaną).

Stężenia SN-38 były średnio 33% większe u pacjentów otrzymujących w bolusie irinotekan/5FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem od stężeń stwierdzanych u pacjentów otrzymujących w bolusie irinotekan/5FU/FA bez bewacyzumabu. Z powodu dużej zmienności międzyosobniczej i niewielkiej liczebności grup nie ma pewności, czy zaobserwowane zwiększenie stężenia SN-38 spowodowane było stosowaniem bewacyzumabu. W grupie otrzymującej bewacyzumab stwierdzono niewielkie zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci biegunki i leukopenii 3./4. stopnia nasilenia.

U pacjentów otrzymujących irinotekan/5FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem odnotowano więcej przypadków zmniejszenia dawki irinotekanu.

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka, leukopenia lub neutropenia przy skojarzonym stosowaniu bewacyzumabu i irinotekanu, dawkę tego drugiego należy modyfikować w sposób opisany w punkcie 4.2.

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

### **Ciąża**

Brak danych dotyczących stosowania irinotekanu u kobiet w ciąży. Wykazano, że irinotekan wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt (patrz punkt 5.3). W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania irinotekanu stwierdza się, że substancji tej nie należy stosować w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W każdym indywidualnym przypadku należy bezwzględnie przeanalizować korzyści wynikające ze stosowania leku i ryzyko dla płodu.

### **Kobiety w wieku rozrodczym**

Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 1 miesiąca i 3 miesięcy po leczeniu odpowiednio.

### **Płodność**

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

### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy irinotekan przenika do mleka kobiecego. U samic szczura w okresie laktacji irinotekan znakowany węglem C-14 wykrywano w mleku. W związku z tym, ze względu na możliwość występowania reakcji niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, podczas leczenia irinotekaniem należy przerwać karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w okresie 24 godzin po podaniu leku Irinotecan Mylan, a także poradzić aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeśli objawy te wystąpią.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wyszczególnione w tym punkcie dotyczą irinotekanu. Nie ma dowodów na to, aby na profil bezpieczeństwa irinotekanu wpływał cetuksymab i *vice versa*. W przypadku skojarzonego stosowania irinotekanu 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 irinotekanu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem należy zapoznać się również z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą cetuksymabu.

W celu uzyskania informacji na temat działań niepożądanych irinotekanu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą bewacyzumabu.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irinotekaniem oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii lub stwierdzane z większą częstością występowania w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii. *Bardzo częste, wszystkie stopnie nasilenia: zakrzepica/zatorowość. Częste, wszystkie stopnie nasilenia: reakcje nadwrażliwości, niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego. Częste, 3. i 4. stopień nasilenia: gorączka neutropeniczna.* W celu uzyskania pełnych 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 irinotekaniem i bewacyzumabem, oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii lub stwierdzane z większą częstością występowania w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii. *Częste, 3. i 4. stopień nasilenia: neutropenia, zakrzepica/zatorowość, nadciśnienie tętnicze i niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego.* W celu uzyskania pełnych informacji na temat działań niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą każdego z tych leków.

Wymienione poniżej działania niepożądane charakteryzujące się możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym z podawaniem irinotekanu stwierdzono u 765 pacjentów przyjmujących irinotekan w zalecanej dawce 350 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii oraz u 145 pacjentów leczonych irinotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są wczesna i opóźniona biegunka, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, łysienie i gorączka bez zakażenia. Działania toksyczne wymagające zmniejszenia dawkowania i ciężkie działania niepożądane wymagające natychmiastowej pomocy lekarskiej obejmują uporczywą wczesną i opóźnioną biegunkę o dużym nasileniu, neutropenię, nudności i (lub) wymioty, a także zaburzenia oddychania.

Częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: U pacjentów chorujących na posocznicę obserwowano niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze lub niewydolność krążeniową.

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

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkowanie. Neutropenia była odwracalna i nie była kumulacyjna; mediana liczby dni do najniższej wartości liczby neutrofilów wynosiła 8 dni zarówno w przypadku stosowania irinotekanu w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami.

#### Monoterapia:

Bardzo często: Neutropenia stwierdzana była u 78,7 % pacjentów, a u 22,6 % pacjentów była to neutropenia ciężka (liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ). W 18 % kwalifikujących się do oceny cyklach leczenia liczba neutrofilów zmniejszała się do wartości mniejszej niż  $1000/\text{mm}^3$ , z czego w 7,6 % liczba neutrofilów zmniejszała się do wartości mniejszej niż  $500/\text{mm}^3$ .

Całkowitą normalizację liczby neutrofilów zwykle uzyskiwano do 22. dnia cyklu.

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

Epizody zakażeń występowały u około 10,3% pacjentów (w 2,5% cyklach leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 5,3% pacjentów (w 1,1% cyklach leczenia); epizody te doprowadziły do zgonu w dwóch przypadkach.

Często: Gorączkę z ciężką neutropenią stwierdzano u 6,2 % pacjentów (w 1,7 % cyklach leczenia).

Małopłytkowość (liczba płytek  $<100\ 000/\text{mm}^3$ ) stwierdzana była u 7,4 % pacjentów i w 1,8% cyklach leczenia, przy czym u 0,9% pacjentów (w 0,2% cyklach leczenia) liczba płytek wynosiła  $\leq 50\ 000/\text{mm}^3$ . U prawie wszystkich pacjentów liczba płytek ulegała normalizacji do 22. dnia cyklu.

#### Leczenie skojarzone:

Bardzo często: Neutropenia stwierdzana była u 82,5% pacjentów, a u 9,8% pacjentów była to neutropenia ciężka (liczba neutrofilów  $<500/\text{mm}^3$ ).

W 67,3% kwalifikujących się do oceny cyklach leczenia liczba neutrofilów osiągała wartości mniejsze niż  $1000/\text{mm}^3$ , z czego w 2,7% liczba neutrofilów zmniejszała się do wartości mniejszej niż  $500/\text{mm}^3$ .

Całkowitą normalizację liczby neutrofilów zwykle uzyskiwano w ciągu 7 do 8 dni.

Niedokrwistość stwierdzano u 97,2 % pacjentów (przy czym u 2,1% stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 8 g/dl).

Małopłytkowość (liczbę płytek  $<100\ 000/\text{mm}^3$ ) stwierdzano u 32,6% pacjentów (w 21,8% cyklach leczenia).

Nie stwierdzono ani jednego przypadku ciężkiej małopłytkowości (liczby płytek  $<50\ 000/\text{mm}^3$ ).

Często: Gorączkę z ciężką neutropenią stwierdzano u 3,4% pacjentów (w 0,9% cyklach leczenia).

Epizody zakażeń występowały u około 2% pacjentów (w 0,5% cyklach leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 2,1% pacjentów (w 0,5% cyklach leczenia); epizody te doprowadziły do zgonu w jednym przypadku.

Bardzo rzadko: W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano jeden przypadek małopłytkowości obwodowej z obecnością przeciwciał przeciwpłytkowych.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Niezbyt często: Łagodne reakcje alergiczne.

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo rzadko: Odwracalne zaburzenia mowy związane z wlewem irinotekanu.

### **Zaburzenia serca**

Rzadko: Opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia tętniczego w trakcie lub po zakończeniu infuzji dożylnnej.

### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Niezbyt często: Śródmiąższowa choroba płuc objawiająca się naciekami w płucach. Wśród wczesnych objawów opisywano duszność (patrz punkt 4.4).

### **Zaburzenia żołądka i jelit**

#### ***Opóźniona biegunka***

Biegunka (pojawiająca się po upływie pierwszych 24 godzin po podaniu leku) jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę leku Irinotecan Mylan.

#### Monoterapia:

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów stosujących się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia biegunki. W 14% kwalifikujących się do oceny cykli leczenia występowała ciężka biegunka. Mediana czasu pojawienia się pierwszego płynnego stolca wynosiła 5 dni po wlewie irinotekanu.

#### Leczenie skojarzone:

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 13,1% pacjentów stosujących się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia biegunki. W 3,9% kwalifikujących się do oceny cykli leczenia występowała ciężka biegunka.

Niezbyt często: Opisywano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, przy czym jeden przypadek udokumentowano bakteriologicznie (*Clostridium difficile*).

### **Nudności i wymioty**

#### Monoterapia:

Bardzo często: Nudności i wymioty charakteryzowały się dużym nasileniem u około 10% pacjentów otrzymujących leki przeciwwymiotne.

#### Leczenie skojarzone:

Często: W przypadku leczenia skojarzonego stwierdzano mniejszą częstość występowania ciężkich nudności i ciężkich wymiotów (odpowiednio u 2,1% i 2,8% pacjentów).

### **Odwodnienie**

Często: Epizody odwodnienia często związane z biegunką i (lub) wymiotami.

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

### **Inne zaburzenia żołądka i jelit**

Często: Zaparcia związane ze stosowaniem irinotekanu i (lub) loperamidu stwierdzano:

- w przypadku monoterapii: u mniej niż 10% pacjentów,
- w przypadku leczenia skojarzonego: u 3,4% pacjentów.

Niezbyt często: Niedrożność jelit, niedrożność porażenna jelit lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Rzadko: Zapalenie jelita grubego, w tym zapalenie kątnicy, niedokrwiennie i wrzodziejące zapalenie jelita grubego i perforacja jelita.

Ze stosowaniem irinotekanu wiązały się przypadki objawowego lub bezobjawowego zapalenia trzustki.

Inne łagodne objawy obejmują jadłowstręt, ból brzucha i zapalenie błon śluzowych.

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

Bardzo często: Odwracalne łysienie.

Niezbyt często: Łagodne reakcje skórne.

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

Rzadko: Wśród wczesnych objawów opisywano bolesne kurcze mięśni i parestezje.

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

Bardzo często: Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów leczonych irinotekaniem w monoterapii.

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

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów poddawanych monoterapii i u 1,4% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu. Główne objawy tego zespołu to: wczesna biegunka oraz wiele innych objawów, takich jak ból brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, wzmożona potliwość, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie oraz wzmożone wydzielanie śliny podczas wlewu irinotekanu chlorowodoru trójwodnego lub w okresie pierwszych 24 godzin po zakończeniu wlewu. Objawy te ustępują po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

Oslabienie obserwowano u mniej niż 10% pacjentów poddawanych monoterapii i u 6,2% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu. Nie wykazano w sposób jednoznaczny związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem irinotekanu a tymi objawami.

Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 6,2% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu.

Niezbyt często: Notowano łagodne reakcje w miejscu podania.

### **Badania diagnostyczne**

Bardzo często: Podczas leczenia skojarzonego obserwowano przemijające zwiększenie (1. i 2. stopnia nasilenia) aktywności w surowicy ALAT (aminotransferazy alaninowej) u 15% pacjentów, AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) u 11% pacjentów, fosfatazy alkalicznej u 11% pacjentów bądź przemijające zwiększenie (1. i 2. stopnia nasilenia) stężenia bilirubiny w surowicy u 10% pacjentów – przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby.

Często: Podczas monoterapii obserwowano przemijające i łagodne zwiększenie aktywności aminotransferaz u 9,2% pacjentów, fosfatazy alkalicznej u 8,1% pacjentów bądź przemijające i łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy u 1,8% pacjentów – przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby. U 7,3% pacjentów obserwowano przemijające i łagodne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Podczas leczenia skojarzonego u 1% pacjentów obserwowano przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy 3. stopnia (nie odnotowano ani jednego przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy do 4. stopnia nasilenia).

Rzadko: Hipokaliemia i hiponatremia związane głównie z biegunką i wymiotami.

Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy.

## **4.9 Przedawkowanie**

Opisywano przypadki przedawkowania po podaniu dawek sięgających około dwukrotności zalecanej dawki leczniczej, co może prowadzić do zgonu. Najistotniejszymi ze zgłaszanych działań niepożądanych były ciężka neutropenia i ciężka biegunka.

Nie jest znana odtrutka na irinotekan. Należy wdrożyć maksymalne leczenie objawowe w celu zapobieżenia odwodnieniu spowodowanemu biegunką oraz odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia powikłań w postaci zakażeń.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01XX19.

### **Dane doświadczalne**

Irinotekan to półsyntetyczna pochodna kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, którego mechanizm działania polega na swoistym hamowaniu topoiizomerazy DNA typu I. W większości tkanek irinotekan jest metabolizowany przez karboksyloesterazę do SN-38 – związku wykazującym większą aktywność niż irinotekan w stosunku do oczyszczonej topoiizomerazy typu I i większą cytotoksyczność niż irinotekan w stosunku do kilku linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoiizomerazy DNA typu I przez irinotekan lub SN-38 prowadzi do powstawania jednoniciowych łańcuchów DNA, które blokują widełki replikacyjne DNA i odpowiedzialne są za cytotoksyczne właściwości leku. Stwierdzono, że wspomniane właściwości cytotoksyczne wykazują zależność od czasu i swoistość w stosunku do fazy S.

W warunkach *in vitro* irinotekan i SN-38 nie są w istotny sposób rozpoznawane przez glikoproteinę P MDR i wykazują działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych opornych na doksorubicynę i winblastynę

Irinotekan wykazuje ponadto szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* w stosunku do mysich modeli nowotworowych (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki jelita grubego C38 i C51) i w stosunku do nowotworów ludzkich przeszczepianych zwierzętom (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irinotekan wykazuje również aktywność w stosunku do nowotworów, w których zachodzi ekspresja glikoproteiny P MDR (białaczki P388 oporne na winkrystynę i doksorubicynę). Poza działaniem przeciwnowotworowym najistotniejszym działaniem farmakologicznym leku Irinotecan Mylan jest hamowanie aktywności acetylocholinesterazy.

### **Dane kliniczne**

#### **Leczenie skojarzone pierwszego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami**

##### **Leczenie skojarzone z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem**

Przeprowadzono badanie III fazy z udziałem 385 wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w którym chemioterapię zastosowano w schemacie dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub cotygodniowym. W grupie poddawanej chemioterapii w schemacie dwutygodniowym irinotekanu chlorowoderek trójwodny podawano w pierwszym dniu cyklu w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc. co 2 tygodnie, po którym podawano kwas folinowy (w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godzinny wlewie dożylnym) oraz 5-fluorouracyl (w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci bolusa dożylnego, a następnie w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci 22-godzinnego wlewu dożylnego). W drugim dniu cyklu kwas folinowy i 5-fluorouracyl podawano w tych samych dawkach i według tych samych schematów podawania. W grupie poddawanej chemioterapii w schemacie cotygodniowym irinotekanu chlorowoderek trójwodny podawano w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc., po którym podawano kwas folinowy (w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. w 2-godzinny wlewie dożylnym), a następnie 5-fluorouracyl (w dawce 2300 mg/m<sup>2</sup> pc. w 24-godzinny wlewie dożylnym) przez 6 tygodni. W badaniu klinicznym, oceniającym leczenie skojarzone według opisanych powyżej dwóch schematów stosowania, skuteczność irinotekanu oceniano u 198 leczonych pacjentów:

|   | Schematy chemioterapii skojarzonej (n = 198) |        | Schemat chemioterapii w trybie cotygodniowym (n = 50) |        | Schemat chemioterapii w trybie dwutygodniowym (n = 148) |        |
|---|--|--------|---|--------|---|--------|
|   | Chlorowodorek irinotekanu trójwodny + 5FU/FA | 5FU/FA | Chlorowodorek irinotekanu trójwodny + 5FU/FA          | 5FU/FA | Chlorowodorek irinotekanu trójwodny + 5FU/FA            | 5FU/FA |
| Odsetek odpowiedzi (%)  | 40,8 *                                       | 23,1 * | 51,2 *  | 28,6 * | 37,5 *  | 21,6 * |
| Wartość p   | p < 0,001                                    |        | p=0,045   |        | p = 0,005   |        |
| Mediana czasu do progresji choroby (miesiące)   | 6,7  | 4,4    | 7,2   | 6,5    | 6,5   | 3,7    |
| Wartość p   | p < 0,001                                    |        | NS  |        | p = 0,001   |        |
| Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (miesiące)                        | 9,3  | 8,8    | 8,9   | 6,7    | 9,3   | 9,5    |
| Wartość p   | NS   |        | p = 0,043   |        | NS  |        |
| Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie i stabilizacji choroby (miesiące) | 8,6  | 6,2    | 8,3   | 6,7    | 8,5   | 5,6    |
| Wartość p   | p < 0,001                                    |        | NS  |        | p = 0,003   |        |
| Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące)                                      | 5,3  | 3,8    | 5,4   | 5,0    | 5,1   | 3,0    |
| Wartość p   | p = 0,0014                                   |        | NS  |        | p < 0,001   |        |
| Mediana czasu przeżycia (miesiące)  | 16,8   | 14,0   | 19,2  | 14,1   | 15,6  | 13,0   |
| Wartość p   | p = 0,028                                    |        | NS  |        | p = 0,041   |        |

5FU — 5-fluorouracyl

FA — kwas folinowy

NS — różnica nieznamienna statystycznie

\*) analiza populacji PP (populacji zgodnej z protokołem)

W przypadku stosowania schematu w schemacie cotygodniowym częstość występowania ciężkiej biegunki wyniosła 44,4% u pacjentów leczonych irinotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 25,6% u pacjentów otrzymujących wyłącznie 5FU/FA. Częstość występowania ciężkiej neutropenii (liczby neutrofilów <500/mm<sup>3</sup>) wyniosła 5,8% u pacjentów leczonych irinotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 2,4% u pacjentów otrzymujących wyłącznie 5FU/FA.

Ponadto mediana czasu do definitywnego pogorszenia się stanu ogólnego była znamienne większa w grupie otrzymującej irinotekan w skojarzeniu z 5FU/FA niż w grupie otrzymującej jedynie 5FU/FA (p = 0,046).

Jakość życia oceniano w tym badaniu III fazy za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia był dłuższy w grupach otrzymujących irinotekan. Ewolucja ogólnego stanu zdrowia i (lub) jakości życia prezentowała się nieznacznie lepiej w grupie leczonej irinotekaniem w skojarzeniu z innymi lekami, choć różnica nie była znamienne statystycznie; świadczyło to o tym, że skuteczność stosowania irinotekanu w skojarzeniu z innymi lekami może być osiągnięta bez wpływu na jakość życia.

#### Leczenie skojarzone z bewacyzumabem

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu oceniano bewacyzumab w skojarzeniu

z irinotekaniem/5FU/FA w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do połączenia irinotekanu, 5FU i FA prowadziło do znamiennej statystycznie poprawy w zakresie ogólnego przeżycia. Korzyści kliniczne, mierzone ogólnym czasem przeżycia, stwierdzono we wszystkich wyróżnionych przed badaniem podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, stan ogólny, umiejscowienie guza pierwotnego, liczbę zajętych narządów oraz czas trwania choroby przerzutowej. Patrz też: charakterystyka produktu leczniczego dotycząca bewacyzumabu. Uzyskane w badaniu AVF2107g wyniki dotyczące skuteczności zestawiono w poniższej tabeli.

|  | Badanie AVF2107g                          |  |
|--|---|--|
|  | Grupa 1<br>Irinotekan/5FU/FA<br>+ placebo | Grupa 2<br>Irinotekan/5FU/FA<br>+ Avastin <sup>a</sup> |
| Liczba pacjentów                             | 411                                       | 402  |
| Ogólne przeżycie                             |   |  |
| Mediana czasu przeżycia (miesiące)           | 15,6                                      | 20,3   |
| 95% przedział ufności                        | 14,29 – 16,99                             | 18,46 – 24,18  |
| Współczynnik ryzyka <sup>b</sup>             |   | 0,660  |
| Wartość p                                    |   | 0,00004  |
| Przeżycie wolne od progresji choroby         |   |  |
| Mediana czasu przeżycia (miesiące)           | 6,2                                       | 10,6   |
| Współczynnik ryzyka <sup>b</sup>             |   | 0,54   |
| Wartość p                                    |   | <0,0001  |
| Ogólny odsetek odpowiedzi                    |   |  |
| Odsetek odpowiedzi (%)                       | 34,8                                      | 44,8   |
| 95% przedział ufności                        | 30,2 – 39,6                               | 39,9 – 49,8  |
| Wartość p                                    |   | 0,0036   |
| Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie |   |  |
| Mediana czasu (miesiące)                     | 7,1                                       | 10,4   |
| 25. – 75. percentyl (miesiące)               | 4,7 – 11,8                                | 6,7 – 15,0   |

<sup>a)</sup> w dawce 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie;

<sup>b)</sup> względem grupy kontrolnej

#### Leczenie skojarzone z cetuksymabem

Badanie EMR 62 202-013: Było to badanie randomizowane z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu z powodu choroby przerzutowej, w którym porównywano połączenie cetuksymabu, irinotekanu i 5-fluorouracylu/kwasu folinowego (5FU/FA) (599 pacjentów) z pojedynczą chemioterapią (599 pacjentów). Odsetek pacjentów z nowotworem z obecnością genu KRAS typu dzikiego w całej populacji pacjentów ocenianych w kierunku występowania tej mutacji wynosił 64%.

Uzyskane w tym badaniu dane dotyczące skuteczności zestawiono w poniższej tabeli.

| Zmienna/statystyka           | Populacja ogólna                  |                       | Populacja z obecnością genu KRAS typu dzikiego |                       |
|------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--|-----------------------|
|                              | Cetuksymab plus FOLFIRI (N = 599) | FOLFIRI (N = 599)     | Cetuksymab plus FOLFIRI (N = 172)              | FOLFIRI (N = 176)     |
| <b>ORR</b>                   |                                   |                       |  |                       |
| % (95% CI)                   | 46,9<br>(42,9 – 51,0)             | 38,7<br>(34,8 – 42,8) | 59,3<br>(51,6 – 66,7)                          | 43,2<br>(35,8 – 50,9) |
| Wartość p                    | 0,0038                            |                       | 0,0025   |                       |
| <b>PFS</b>                   |                                   |                       |  |                       |
| Współczynnik 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 — irinotekan plus 5FU/FA we wlewie dożylnym; ORR — odsetek odpowiedzi obiektywnych (odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie); PFS — czas przeżycia wolny od progresji choroby.

### **Leczenie skojarzone z kapecytabiną**

Dane uzyskane w randomizowanym badaniu kontrolowanym III fazy (badaniu CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej wynoszącej 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irinotekaniem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniu tym 820 pacjentów zrandomizowano do grupy poddawanej leczeniu sekwencyjnemu (n = 410) lub grupy poddawanej leczeniu skojarzonemu (n = 410). Leczenie sekwencyjne polegało na leczeniu pierwszego rzutu za pomocą kapecytabiny (w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), leczeniu drugiego rzutu za pomocą irinotekanu (w dawce 350 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszym dniu cyklu) oraz leczeniu trzeciego rzutu za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z oksaliplatiną (w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszym dniu cyklu). Leczenie skojarzone polegało na leczeniu pierwszego rzutu za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z irinotekaniem (w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszym dniu cyklu) (schemat XELIRI) oraz leczeniu drugiego rzutu za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z oksaliplatiną (w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> pc. w pierwszym dniu cyklu). Wszystkie cykle leczenia prowadzone były w rytmie co 3 tygodnie. W leczeniu pierwszego rzutu mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (populacji ITT) wyniosła 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 schematu XELIRI (p = 0,0002).

Dane uzyskane z analizy w toku przeprowadzonej w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania kontrolowanym II fazy (badani AIO KRK 0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej wynoszącej 800 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irinotekaniem i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W ramach tego badania 115 pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej kapecytabiną w skojarzeniu z irinotekaniem (schemat XELIRI) i bewacyzumabem (kapecytabina w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, następnie siedmiodniowy okres bez stosowania leku; irinotekan w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowym wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie; bewacyzumab w dawce 7,5 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie), a 118 zrandomizowano do grupy leczonej kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatiną i bewacyzumabem (kapecytabina w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, następnie siedmiodniowy okres bez stosowania leku; oksaliplatina w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> pc. w dwugodzinnym wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie; bewacyzumab w dawce 7,5 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie). Odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby w 6. miesiącu w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (populacji ITT) wyniósł 80% w grupie poddawanej leczeniu schematem XELIRI plus bewacyzumab i 74% w grupie poddawanej leczeniu schematem XELOX plus bewacyzumab. Ogólny odsetek odpowiedzi (czyli suma odsetka odpowiedzi całkowitych i odsetka odpowiedzi częściowych) wyniósł 45% w grupie poddawanej leczeniu schematem XELIRI plus bewacyzumab i 47% w grupie poddawanej leczeniu schematem XELOX plus bewacyzumab.

### Monoterapia w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Przeprowadzono badania kliniczne II/III fazy z udziałem ponad 980 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami po niepowodzeniu leczenia za pomocą 5FU. U pacjentów tych stosowano w ramach tych badań chemioterapię stosowaną w schemacie co 3 tygodnie. Skuteczność irinotekanu oceniono u 765 pacjentów z udokumentowaną w momencie włączenia do badania progresją choroby pomimo stosowania 5FU.

|  | Badania III fazy                              |                   |            |                                     |         |            |
|--|---|-------------------|------------|-------------------------------------|---------|------------|
|  | Irinotekan w porównaniu z leczeniem objawowym |                   |            | Irinotekan w porównaniu z 5FU       |         |            |
|  | Chlorowodorek irinotekanu trójwodny           | Leczenie objawowe | Wartość p  | Chlorowodorek irinotekanu trójwodny | 5FU     | Wartość p  |
|  | n = 183                                       | n = 90            |            | n = 127                             | n = 129 |            |
| Przeżycia wolne od progresji choroby w 6. miesiącu (%) | nd  | nd                |            | 33.5*                               | 26.7    | p = 0,03   |
| Przeżycia w 12. miesiącu (%)                           | 36.2*   | 13.8              | p = 0,0001 | 44.8*                               | 32.4    | p = 0,0351 |
| Mediana czasu przeżycia (miesiące)                     | 9.2*  | 6.5               | p = 0,0001 | 10.8*                               | 8.5     | p = 0,0351 |

nd — nie dotyczy

\*) różnica statystycznie znamienne

W badaniach II fazy z udziałem 455 pacjentów poddawanych chemioterapii w schemacie co 3 tygodnie odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby w 6. miesiącu wyniósł 30%, a mediana czasu przeżycia wyniosła 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 18 miesięcy.

Przeprowadzono ponadto nieporównawcze badania II fazy z udziałem 304 pacjentów poddawanych chemioterapii w schemacie tygodniowym, w których irinotekan podawano w dawce 125 mg/m<sup>2</sup> pc. w 90-minutowym wlewie dożylnym przez 4 kolejne tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy bez leczenia. W badaniach tych mediana czasu do progresji choroby wyniosła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia – 10 miesięcy. Podobny profil bezpieczeństwa stwierdzono przy podawaniu irinotekanu w schemacie cotygodniowym u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową wynoszącą 125 mg/m<sup>2</sup>pc., i przy podawaniu irinotekanu w schemacie co 3 tygodnie. Mediana czasu do pojawienia się pierwszego płynnego stolca wyniosła 11 dni.

#### Leczenie skojarzone z cetuksymabem po niepowodzeniu leczenia irinotekaniem – wyłącznie z chemioterapią przeciwnowotworową

Skuteczność połączenia cetuksymabu z irinotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Leczeniu skojarzonemu poddano 356 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy przerzutami wykazującym ekspresję EGFR, u których niedawno stwierdzono niepowodzenie chemioterapii obejmującej stosowanie między innymi irinotekanu i u których stan ogólny oceniono na co najmniej 60 punktów w skali Karnofsky'ego (przy czym stan ogólny większości pacjentów oceniono na co najmniej 80 punktów w skali Karnofsky'ego).

Badanie EMR 62 202-007: W tym badaniu randomizowanym porównywano połączenie cetuksymabu i irinotekanu (218 pacjentów) z cetuksymabem stosowanym w monoterapii (111 pacjentów).

Badanie IMCL CP02-9923: W tym otwartym badaniu prowadzonym w grupie pojedynczej oceniano leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Uzyskane w tych badaniach dane dotyczące skuteczności zestawiono w poniższej tabeli.

| Badanie                        | N   | ORR       |           | DCR        |           | PFS (miesiące) |         | OS (miesiące) |          |
|--------------------------------|-----|-----------|-----------|------------|-----------|----------------|---------|---------------|----------|
|                                |     | n (%)     | 95%CI     | n (%)      | 95%CI     | Mediana        | 95%CI   | Mediana       | 95%CI    |
| <b>Cetuksymab + irinotekan</b> |     |           |           |            |           |                |         |               |          |
| Badanie 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  |
| Badanie 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 |
| <b>Cetuksymab</b>              |     |           |           |            |           |                |         |               |          |

|                              |     |              |          |              |           |     |          |     |         |
|------------------------------|-----|--------------|----------|--------------|-----------|-----|----------|-----|---------|
| Badanie<br>EMR 62<br>202-007 | 111 | 12<br>(10,8) | 5,7-18,1 | 36<br>(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 (odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby od co najmniej 6 tygodni); ORR — odsetek odpowiedzi obiektywnych (odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie); OS — ogólny czas przeżycia; PFS — czas przeżycia wolny od progresji choroby.

Skuteczność cetuksymabu w skojarzeniu z irinotekaniem okazała się przewyższać skuteczność cetuksymabu w monoterapii pod względem odsetka odpowiedzi obiektywnych (ORR), odsetka kontroli choroby (DCR) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). We wspomnianym badaniu randomizowanym nie wykazano żadnego wpływu na ogólne przeżycia (współczynnik ryzyka 0,91;  $p = 0,48$ ).

### **Dane farmakokinetyczne i farmakodynamiczne**

Nasilenie głównych działań toksycznych spotykanych przy stosowaniu irinotekanu (np. leukopenia, neutropenia i biegunka) związane jest z ekspozycją (AUC) na lek macierzysty i jego metabolit, którym jest SN-38. Stwierdzono znamienne korelacje pomiędzy objawami toksyczności hematologicznej (najniższą odnotowaną liczbą białych krwinek i neutrofilii) oraz nasileniem biegunki a wartościami AUC dla irinotekanu i SN-38 w przypadku stosowania irinotekanu w monoterapii.

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

UDP-glukuronozylotransferaza 1A1 (UGT1A1) uczestniczy w dezaktywacji metabolicznej aktywnego metabolitu irinotekanu (SN-38) do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G). Gen kodujący UGT1A1 wykazuje duży polimorfizm, co prowadzi do dużej zmienności międzyosobniczej w zakresie zdolności metabolicznych. Jedną swoistą odmianą genu UGT1A1 obejmuje polimorfizm w regionie promotora określaną 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, iż 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. stopnia nasilenia) wskutek podawania irinotekanu w umiarkowanych lub dużych dawkach ( $>150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ). Nie potwierdzono związku pomiędzy genotypem UGT1A1 a występowaniem indukowanej przez irinotekan biegunki.

U pacjentów będących homozygotami względem allelu UGT1A1\*28 należy stosować zwykłą dawkę początkową irinotekanu. Pacjentów tych należy jednak monitorować w kierunku ewentualnych objawów toksyczności hematologicznej. Zmniejszenie dawki początkowej irinotekanu należy rozważyć u pacjentów, u których przy poprzednim leczeniu odnotowywano objawy toksyczności hematologicznej. Nie ustalono, jak bardzo należy zmniejszyć dawkę początkową w tej populacji pacjentów, w związku z czym wszelkie modyfikacje dawkowania powinny opierać się na tolerancji na leczenie przez pacjentów. (Patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W badaniu I fazy przeprowadzonym z udziałem 60 pacjentów, w którym stosowano schemat dawkowania polegający na podawaniu dawek od 100 do 750  $\text{mg/m}^2 \text{ pc.}$  w 30-minutowych wlewach dożylnych powtarzanych co trzy tygodnie, wykazano dwu- lub trójfazowy profil eliminacji irinotekanu. Średnia wartość klirensu osocznego wynosiła 15  $\text{l/h/m}^2 \text{ pc.}$ , a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{ss}$ ) wynosiła 157  $\text{l/m}^2 \text{ pc.}$  Średni okres półtrwania irinotekanu w surowicy 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 godziny. Na koniec wlewu dożylnego zalecanej dawki 350 mg/m<sup>2</sup> pc. średnie stężenia irinotekanu i SN-38 w surowicy wyniosły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) wyniosły odpowiednio 34 µg × h/ml i 451 ng × h/ml. Dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Analizę farmakokinetyki populacyjnej irinotekanu przeprowadzono w grupie 148 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami leczonych w badaniach klinicznych II fazy wg różnych schematów dawkowania, w których stosowano różne dawki. Parametry farmakokinetyczne oszacowane na podstawie modelu trójkompartimentowego były zbliżone do parametrów stwierdzanych w badaniach klinicznych I fazy. We wszystkich badaniach wykazano, że ekspozycja na irinotekan (CPT-11) i SN-38 zwiększa się proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11 oraz że ich parametry farmakokinetyczne są niezależne od liczby uprzednio zastosowanych cykli chemioterapii ani od schematu dawkowania.

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

Wyniki bilansu masowego i badań metabolicznych, w których stosowano irinotekan znakowany węglem C-14 wykazały, że ponad 50% dawki leku podanego dożylnie wydala się w postaci niezmienionej, 33% wydala się z kałem poprzez żółć, a 22% wydala się w moczu. Scharakteryzowano dwa szlaki metaboliczne, z których każdy dotyczy co najmniej 12% podanej dawki leku:

- Hydroliza przy udziale karboksyoesterazy do aktywnego metabolitu SN-38. SN-38 podlega eliminacji z organizmu głównie poprzez glukuronidację i następnie wydalany jest z żółcią i przez nerki (mniej niż 0,5% podanej dawki irinotekanu). Glukuronid SN-38 prawdopodobnie podlega następnie hydrolizie w jelitach.
- Przemiany oksydacyjne z udziałem izoenzymów 3A cytochromu P450 prowadzące do otwarcia zewnętrznego pierścienia piperidynowego z wytworzeniem APC (pochodnej kwasu aminopentanowego) i NPC (pochodnej będącej aminą pierwszorzędową) (patrz punkt 4.5).

W osoczu irinotekan występuje głównie w postaci niezmienionej, następnie w postaci APC, w postaci glukuronidu SN-38 oraz w postaci samego SN-38. Tylko SN-38 wykazuje istotną aktywność cytotoksyczną.

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy większe niż górna granica normy, klirens irinotekanu jest zmniejszony o około 40%. U tych pacjentów podanie irinotekanu w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc. prowadzi do uzyskania stężenia leku w surowicy porównywalnego ze stężeniem uzyskiwanym u pacjentów onkologicznych z prawidłowymi wartościami parametrów czynnościowych wątroby, którym podawano irinotekan w dawce 350 mg/m<sup>2</sup> pc.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności irinotekanu po podaniu pojedynczym i wielokrotnym przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne dotyczyły układu krwiotwórczego i chłonnego. U psów opisano opóźnioną biegunkę związaną z zanikiem i ogniskową martwicą błony śluzowej jelit. U psów obserwowano też łysienie. Objawy te charakteryzowały się nasileniem proporcjonalnym do dawki i były odwracalne.

W warunkach *in vitro* wykazano działanie mutagenne irinotekanu 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/m<sup>2</sup> pc. (stanowiącej mniej niż połowa zalecanej dawki u ludzi) nie stwierdzono w trakcie 91-tygodniowej obserwacji po zakończeniu podawania irinotekanu występowania nowotworów będących następstwem podawania leku.

#### Rozmnażanie

Irinotekan wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach mniejszych od dawki leczniczej u ludzi. U szczurów potomstwo rodziców otrzymujących irinotekan 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  
Kwas mlekowy  
Sodu wodorotlenek  
Kwas solny  
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**

*Fiolki przed otwarciem*  
2 lata.

*Po otwarciu*  
Po pierwszorazowym otwarciu fiołki zawartość należy natychmiast zużyć.

*Po rozcieńczeniu*  
Trwałość chemiczna i fizyczna po rozcieńczeniu 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy została oceniona na 12 godzin w temperaturze 25°C i 24 godziny w temperaturze 2-8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas przechowywania po rozcieńczeniu i warunki przechowywania ponosi użytkownik, przy czym czas przechowywania po otwarciu nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C, chyba że produkt został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka ze szkła oranżowego (typu I) zamknięta szarym korkiem wykonanym z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”.

#### *Wielkości opakowań*

1 fiolka o pojemności 2 ml

1 fiolka o pojemności 5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

#### *Przygotowanie produktu leczniczego do stosowania*

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwnowotworowych, podczas przygotowywania leku Irinotecan Mylan do stosowania należy zachować ostrożność.

Lek powinien być rozcieńczany przez odpowiednio przeszkolony personel, w warunkach aseptycznych i w wyznaczonym do tego celu miejscu.

Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności mające na celu uniknięcie kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi.

#### *Instrukcja dotycząca rozcieńczania*

Irinotecan Mylan koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony do podawania w infuzji dożylniej po uprzednim rozcieńczeniu go w zalecanych roztworach: albo w 0,9% roztworze chlorku sodu do infuzji, albo w 5% roztworze glukozy do infuzji. Z zachowaniem zasad aseptyki należy pobrać z fiolki, za pomocą kalibrowanej strzykawki, wymaganą ilość leku Irinotecan Mylan koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji i wstrzyknąć do worka lub butelki z płynem infuzyjnym o pojemności 250 ml. Powstały roztwór należy dokładnie wymieszać, obracając ręcznie. W przypadku zauważenia osadu w fiolkach lub po rekonstytucji produkt należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami usuwania odpadów po lekach cytostatycznych.

#### *Instrukcja dotycząca przygotowania roztworu do infuzji Irinotecan Mylan*

1. Należy korzystać z komory z laminarnym przepływem powietrza oraz stosować fartuch i rękawice ochronne. Jeśli nie ma możliwości korzystania z komory z laminarnym przepływem, należy użyć maski na usta i okularów ochronnych.
2. Otwarte pojemniki, takie jak fiolki iniekcyjne i butelki infuzyjne, a także zużyte kaniule, strzykawki, cewniki, rurki i pozostałości leków cytostatycznych, należy uznać za odpady niebezpieczne i usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z ODPADAMI NIEBEZPIECZNYMI.
3. W przypadku rozlania należy postępować w następujący sposób:
  - należy założyć ubranie ochronne,
  - uszkodzone szkło należy zebrać i umieścić w pojemniku na ODPADY NIEBEZPIECZNE,
  - skażone powierzchnie należy dokładnie spłukać dużą ilością zimnej wody,
  - spłukane powierzchnie należy następnie dokładnie wytrzeć, a materiały zużyte do wytarcia tychże powierzchni należy usunąć jako ODPADY NIEBEZPIECZNE.
4. W przypadku kontaktu leku Irinotecan Mylan ze skórą powierzchnię skóry należy spłukać dużą ilością bieżącej wody, a następnie umyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi powierzchnię błony śluzowej, która weszła w kontakt z lekiem, należy dokładnie umyć wodą. W przypadku jakiegokolwiek dyskomfortu należy skontaktować się z lekarzem.
5. W przypadku kontaktu leku Irinotecan Mylan z oczami należy je dokładnie przepłukać dużą ilością wody. Należy natychmiast skontaktować się z okulistą.

#### *Usuwanie*

Wszystkie przedmioty użyte do przygotowania i podania leku Irinotecan Mylan, a także wszelkie inne przedmioty, które miały kontakt z lekiem, powinny zostać usunięte zgodnie z obowiązującymi w danym szpitalu standardowymi procedurami dotyczącymi postępowania z lekami cytostatycznymi.

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

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

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

21152

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

24/04/2013

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

Lipiec 2015

