

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera 20 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego, co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

Każda fiołka po 2 ml zawiera 40 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego.

Każda fiołka po 5 ml zawiera 100 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego.

Każda fiołka po 15 ml zawiera 300 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego.

Każda fiołka 25 ml zawiera 500 mg chlorowodoru irynotekanu trójwodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml zawiera 45 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Jasnożółty roztwór

pH: 3,0-3,7

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Irinotecan Kabi jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej;
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem.

Irinotecan Kabi w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem RAS typu dzikiego (ang. wild-type), którzy nie byli uprzednio leczeni z powodu raka jelita grubego z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu (patrz punkt 5.1).

Irinotecan Kabi w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy).

Irinotecan Kabi w skojarzeniu z kapecytabiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Do stosowania wyłącznie u dorosłych pacjentów. Roztwór irynotekanu należy podawać w infuzji do

żyły obwodowej lub centralnej.

Zalecane dawkowanie

Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych)

Zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Kabi wynosi 350 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej przez 30 do 90 minut, co 3 tygodnie (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Leczenie skojarzone (u pacjentów wcześniej nieleczonych)

Bezpieczeństwo i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) oceniano za pomocą następującego schematu (patrz punkt 5.1):

– Irinotekan z 5FU/FA w schemacie dawkowania co 2 tygodnie.

Zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Kabi wynosi 180 mg/m² pc. podawana raz na 2 tygodnie w infuzji dożylniej, przez 30 do 90 minut, po której 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 stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnim cyklu wcześniejszego schematu zawierającego irinotekan. Irinotekanu nie wolno podawać wcześniej niż po upływie 1 godziny od zakończenia infuzji cetuksymabu.

Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego Irinotecan Kabi w skojarzeniu z kapecytabiną - patrz punkt 5.1 oraz odpowiednie punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Dostosowanie dawkowania

Irinotecan Kabi powinno się podawać po zmniejszeniu się nasilenia wszystkich działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 wg klasyfikacji NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Toxicity Criteria) oraz po całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z terapią.

Na początku kolejnej infuzji w ramach terapii, dawka produktu leczniczego Irinotecan Kabi oraz 5FU (o ile jest stosowany) powinna być zmniejszona odpowiednio do najcięższego stopnia działań niepożądanych zaobserwowanych we wcześniejszej infuzji. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby umożliwić wyleczenie działań niepożądanych związanych z terapią.

Dawkę produktu leczniczego Irinotecan Kabi i (lub) 5FU (o ile jest stosowany) należy zmniejszyć o 15 do 20%, jeśli wystąpią następujące działania niepożądane:

- toksyczność hematologiczna (neutropenia stopnia 4., gorączka neutropeniczna (neutropenia stopnia 3.–4. oraz gorączka stopnia 2.–4.), trombocytopenia i leukopenia (stopnia 4.));
- toksyczność niehematologiczna (stopnia 3.–4.).

W przypadku skojarzonego stosowania cetuksymabu z irynotekaniem należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania cetuksymabu zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego cetuksymabu.

W przypadku stosowania irynotekanu w skojarzeniu z kapecytabiną u pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego kapecytabiny zaleca się zmniejszenie początkowej dawki kapecytabiny do 800 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Należy również zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawek w schemacie dawkowania leczenia skojarzonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem leczniczym Irinotecan Kabi należy kontynuować do czasu stwierdzenia obiektywnej progresji choroby lub do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

W monoterapii: U pacjentów o stanie sprawności ≤ 2 początkową dawkę irynotekanu należy określić na podstawie stężeń bilirubiny we krwi (do trzykrotności górnej granicy normy - GGN). U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50% klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), stąd ryzyko wystąpienia objawów hepatotoksyczności jest większe. Dlatego też w tej populacji należy co tydzień przeprowadzać monitorowanie morfologii krwi.

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest do 1,5 razy większe niż GGN, zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Kabi wynosi 350 mg/m² pc.
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest od 1,5 do 3 razy większe niż GGN, zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Kabi wynosi 200 mg/m² pc.
- Pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż 3-krotna wartość GGN, nie należy leczyć produktem leczniczym Irinotecan Kabi (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych produktem leczniczym Irinotecan Kabi w terapii skojarzonej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Irinotecan Kabi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak w tej populacji dawkę należy dobierać ostrożnie ze względu na większą częstość pogorszenia funkcji biologicznych. Populacja ta wymaga intensywniejszej obserwacji (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności irynotekanu u dzieci. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności przed przygotowaniem lub zastosowaniem produktu leczniczego.

Informacje na temat rozcieńczania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekłe zapalenie jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Stężenie bilirubiny większe niż 3-krotna górna granica normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan sprawności >2 wg klasyfikacji WHO.
- Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca (patrz punkt 4.5).
- Szczepionki żywe, atenuowane.

Informacje o dodatkowych przeciwwskazaniach dotyczących cetuksymabu lub bewacyzumabu, lub

kapecytabiny zamieszczono w drukach informacyjnych tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Irinotecan Kabi powinno być ograniczone do jednostek specjalizujących się w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej. Produkt leczniczy należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Biorąc pod uwagę rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych, Irinotecan Kabi w przypadkach opisanych poniżej należy przepisywać wyłącznie po analizie spodziewanych korzyści w odniesieniu do zagrożeń terapeutycznych:

- u pacjentów, u których występuje czynnik ryzyka, szczególnie u tych o stanie sprawności 2 wg WHO;
- w bardzo nielicznych przypadkach, gdy prawdopodobne jest, że pacjenci nie będą przestrzegać zaleceń dotyczących postępowania w przypadku działań niepożądanych (konieczność niezwłocznej i przedłużonej terapii przeciwbiegunkowej połączonej z przyjmowaniem dużych ilości płynów w momencie rozpoczęcia opóźnionej biegunki); u takich pacjentów zaleca się ścisły nadzór szpitalny.

Podczas stosowania produktu leczniczego Irinotecan Kabi w monoterapii, zazwyczaj przepisuje się go zgodnie ze schematem dawkowania co 3 tygodnie. Niemniej u pacjentów, którzy mogą wymagać dokładniejszej obserwacji lub u których występuje duże ryzyko ciężkiej neutropenii, można rozważyć zastosowanie schematu dawkowania co tydzień (patrz punkt 5).

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki po upływie więcej niż 24 godzin od podania irynotekanu lub w dowolnym momencie, przed kolejnym cyklem leczenia. W monoterapii mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca przypadała w 5. dniu po infuzji irynotekanu. Pacjenci powinni natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu biegunki i bezzwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zwiększone ryzyko biegunki występuje u pacjentów, u których wcześniej przeprowadzano radioterapię jamy brzusznej i (lub) miednicy, u pacjentów ze zwiększoną leukocytozą w badaniu początkowym, u pacjentów o stanie sprawności ≥ 2 oraz u kobiet. Niewłaściwie leczona biegunka może stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza, jeśli u pacjenta jednocześnie występuje neutropenia.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie dużych ilości napojów zawierających elektrolity i natychmiast zastosować odpowiednią terapię przeciwbiegunkową. Terapię przeciwbiegunkową przepisuje oddział, na którym podano irynotekan. Po wypisaniu ze szpitala, pacjenci powinni zaopatrzyć się w przepisane produkty lecznicze tak, aby mogli rozpocząć leczenie biegunki bezpośrednio po jej wystąpieniu. Ponadto muszą poinformować lekarza lub oddział podający irynotekan o wystąpieniu biegunki.

Obecnie zalecaną terapią przeciwbiegunkową są duże dawki loperamidu (dawka początkowa 4 mg, a następnie 2 mg co 2 godziny). Terapię należy kontynuować przez 12 godzin od wystąpienia ostatniego płynnego stolca i nie należy jej modyfikować. W żadnym wypadku nie wolno stosować loperamidu w tych dawkach dłużej niż przez 48 kolejnych godzin z uwagi na niebezpieczeństwo wystąpienia porażennej niedrożności jelit, ani przez okres krótszy niż 12 godzin.

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).

Poza antybiotykoterapią w przedstawionych poniżej przypadkach zaleca się hospitalizację w celu leczenia biegunki:

- biegunka powiązana z gorączką;

- ciężka biegunka (wymagająca dożylnego nawadniania);
- biegunka trwająca dłużej niż 48 godzin po rozpoczęciu leczenia dużymi dawkami loperamidu.

Nie należy stosować loperamidu profilaktycznie nawet u pacjentów, u których w poprzednich cyklach wystąpiła opóźniona biegunka.

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

Hematologia

W badaniach klinicznych częstość występowania neutropenii stopnia 3. i 4. według NCI CTC była istotnie wyższa u pacjentów, u których wcześniej stosowano radioterapię miednicy i (lub) jamy brzusznej, niż u osób, u których nie stosowano takiej radioterapii. Prawdopodobieństwo wystąpienia neutropenii stopnia 3. lub 4. w trakcie pierwszego cyklu leczenia było także istotnie wyższe u pacjentów z wyjściowym stężeniem bilirubiny wynoszącym co najmniej 1,0 mg/dl, w porównaniu z osobami, u których stężenie bilirubiny było niższe od 1,0 mg/dl.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Irinotecan Kabi zaleca się cotygodniowe monitorowanie morfologii krwi. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia neutropenii oraz o znaczeniu gorączki. Gorączka neutropeniczna (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ oraz liczba neutrofilii $\leq 1\ 000$ komórek/ mm^3), powinna być bezzwłocznie leczona w szpitalu antybiotykami o szerokim spektrum działania, podawanymi dożylnie.

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Testy czynnościowe wątroby należy przeprowadzać w ramach badań wstępnych oraz przed każdym cyklem.

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy większym niż GGN należy, przeprowadzić cotygodniowe monitorowanie morfologii krwi ze względu na zmniejszenie klirensu irynotekanu (patrz punkt 5.2), co zwiększa ryzyko toksyczności hematologicznej w tej populacji. Pacjentom ze stężeniem bilirubiny większym niż 3 razy GGN nie wolno podawać irynotekanu (patrz punkt 4.3).

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1, np. pacjenci z zespołem Gilberta (np. z homozygotycznymi wariantami UGT1A1*28 lub *6) są narażeni na większe ryzyko ciężkiej neutropenii i biegunki w przypadku leczenia irynotekaniem. Ryzyko to zwiększa się wraz z wielkością dawki irynotekanu.

Chociaż nie ustalono dokładnie, w jakim stopniu dawka początkowa powinna zostać zmniejszona, należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1, zwłaszcza u tych, którym podawane są dawki >180 mg/ m^2 pc. lub u pacjentów szczególnie wrażliwych. Należy wziąć pod uwagę obowiązujące wytyczne kliniczne dotyczące zaleceń dawkowania w tej populacji pacjentów. Kolejne dawki mogą być zwiększone w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie.

Genotypowanie UGT1A1 może być stosowane do identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej neutropenii i biegunki, jednak przydatność kliniczna genotypowania przed leczeniem jest niepewna, ponieważ polimorfizm UGT1A1 nie odpowiada za wszystkie działania toksyczne obserwowane podczas leczenia irynotekaniem (patrz punkt 5.2).

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem produktu leczniczego Irinotecan Kabi zaleca się profilaktyczne leczenie przeciwwymiotnymi produktami leczniczymi. Często zgłaszano nudności i wymioty. Pacjenci, u których wystąpiły wymioty połączone z opóźnioną biegunką, powinni jak najszybciej zostać poddani hospitalizacji w celu leczenia.

Ostry zespół cholinergiczny

Jeśli wystąpi ostry zespół cholinergiczny (definiowany jako wczesna biegunka i inne objawy podmiotowe i przedmiotowe, takie jak: potliwość, skurcze brzucha, zwężenie źrenic i nadmierne wydzielanie śliny), należy podać siarczan atropiny (w dawce 0,25 mg podskórnie), o ile nie ma przeciwwskazań klinicznych (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.

U pacjentów z astmą należy zachować ostrożność. U pacjentów, u których wystąpił ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zaleca się profilaktyczne stosowanie siarczanu atropiny przy kolejnych dawkach produktu leczniczego Irinotecan Kabi.

Zaburzenia ze strony układu oddechowego

Śródmiąższowa choroba płuc, której objawami są nacieki w płucach występuje niezbyt często podczas terapii irynotekaniem. Śródmiąższowa choroba płuc może prowadzić do zgonu. Czynniki ryzyka prawdopodobnie związane z rozwojem śródmiąższowej choroby płuc to m.in. stosowanie toksycznych dla płuc produktów leczniczych, radioterapia oraz czynniki stymulujące kolonie. U pacjentów, u których występują takie czynniki ryzyka, należy przed terapią irynotekaniem i w trakcie terapii ściśle monitorować objawy 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

Ze względu na częstsze pogorszenie funkcji biologicznych, a szczególnie czynności wątroby, u pacjentów w podeszłym wieku należy ostrożnie ustalać dawkę produktu leczniczego Irinotecan Kabi (patrz punkt 4.2).

Przewlekłe zapalne choroby jelit i (lub) niedrożność jelit

Pacjentów z niedrożnością jelit nie wolno leczyć produktem leczniczym Irinotecan Kabi przed wyleczeniem niedrożności jelit (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Obserwowano wzrost stężenia kreatyniny lub azotu mocznikowego w osoczu. Odnotowano przypadki ostrej niewydolności nerek. Te zdarzenia zazwyczaj przypisywano powikłaniom zakażeń lub odwodnieniu związanemu z nudnościami, wymiotami lub biegunką. Odnotowano także rzadkie przypadki zaburzeń czynności nerek, spowodowane zespołem rozpadu guza.

Radioterapia

U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali radioterapię miednicy i (lub) jamy brzusznej istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia mielosupresji po podaniu irynotekanu. Należy zachować ostrożność podczas leczenia irynotekaniem pacjentów, którzy wcześniej otrzymali dużą dawkę radioterapii lub radioterapię dużych powierzchni ciała (np. radioterapia >25% szpiku kostnego oraz w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia irynotekaniem). U tych pacjentów może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia serca

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

Pacjentów z czynnikami ryzyka należy uważnie obserwować oraz podjąć działania mające na celu zminimalizowanie wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia).

Zaburzenia naczyniowe

Irynotekan rzadko wiązano z incydentami zakrzepowo-zatorowymi (zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył i tętnic) u pacjentów, u których oprócz nowotworu występowały inne czynniki ryzyka.

Inne

Rzadko stwierdzano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolność krążeniowej u pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami albo z posocznicą.

Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym/mężczyzn:

Ze względu na potencjalne działanie genotoksyczne, kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki irynotekanu.

Ze względu na potencjalne działanie genotoksyczne, należy poinformować pacjentów posiadających partnerki w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki irynotekanu (patrz punkt 4.6).

Karmienie piersią

Z uwagi na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią zaleca się, aby nie karmić piersią podczas leczenia irynotekaniem (patrz punkt 4.3 i 4.6).

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

Ten produkt leczniczy zawiera 45 mg sorbitolu w każdym ml koncentratu. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Dziedziczna nietolerancja fruktozy może nie być jeszcze zdiagnozowana u niemowląt i małych dzieci (w wieku poniżej 2 lat). Produkty lecznicze (zawierające fruktozę) podawane dożylnie mogą stanowić zagrożenie dla życia takich dzieci i nie powinny być u nich stosowane, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i brak jest alternatywnych produktów leczniczych.

Przed zastosowaniem tego produktu leczniczego u pacjentów z objawami dziedzicznej nietolerancji fruktozy należy przeprowadzić szczegółowy wywiad.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Ziele dziurawca zwyczajnego: Zmniejszenie stężenia czynnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w osoczu. W niewielkim badaniu farmakokinetycznym (n=5), w którym irynotekan w dawce 350 mg/m² pc. stosowano jednocześnie z ziołem dziurawca (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg,

stwierdzono zmniejszenie stężeń czynnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w osoczu o 42%. W związku z tym, nie należy stosować ziała dziurawca podczas terapii irynotekaniem.

Żywe, atenuowane szczepionki (np. szczepionka przeciwko żółtej febrze): Ryzyko ogólnoustrojowej reakcji, zagrażającej życiu. Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane podczas leczenia irynotekaniem i przez 6 miesięcy po zakończeniu chemioterapii. Można podawać szczepionki inaktywowane (zabite); jednak odpowiedź na takie szczepionki może być zmniejszona.

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4)

Jednoczesne podawanie irynotekanu z silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) może zmieniać metabolizm irynotekanu i należy tego unikać (patrz punkt 4.4):

Silne induktory CYP3A4 i (lub) UGT1A1: (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina lub apalutamid):

Ryzyko zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 i zmniejszenia działania farmakodynamicznego. Badania wykazały, że jednoczesne podawanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A4 prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 oraz do zmniejszenia działania farmakodynamicznego. Skutki stosowania przeciwdrgawkowych produktów leczniczych zostały odzwierciedlone w zmniejszeniu AUC dla SN-38 i SN-38G o 50% lub więcej. Oprócz indukcji enzymów CYP3A4, zwiększona glukuronidacja i zwiększone wydalanie z żółcią mogą odgrywać rolę w zmniejszeniu ekspozycji na irynotekan i jego metabolity. Dodatkowo, podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną: ryzyko zaostrzenia drgawek wynikające ze zmniejszonego wchłaniania fenytoiny przez cytotoksyczne produkty lecznicze.

Silne inhibitory CYP3A4: (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol, inhibitory proteazy, klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna):

Badanie wykazało, że jednoczesne podawanie ketokonazolu powodowało zmniejszenie AUC dla APC o 87% i zwiększenie AUC dla SN-38 o 109%, w porównaniu do irynotekanu podawanego samodzielnie.

Inhibitory UGT1A1: (np. atazanawir, ketokonazol, regorafenib):

Ryzyko zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na SN-38, aktywny metabolit irynotekanu. Lekarz powinien wziąć to pod uwagę, jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne.

Inne inhibitory CYP3A4: (np. kryzotynib, idelalizyb):

Ryzyko zwiększenia toksyczności irynotekanu ze względu na zmniejszenie metabolizmu irynotekanu przez kryzotynib lub idelalizyb.

Ostrzeżenia dotyczące stosowania

Antagoniści witaminy K: Zwiększone ryzyko krwotoku i zdarzeń zakrzepowych w chorobach nowotworowych. W przypadku stosowania antagonistów witaminy K, wymagana jest zwiększona częstotliwość monitorowania INR (znormalizowany czas protrombinowy, ang. International Normalised Ratio).

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie

Środki zmniejszające odpowiedź układu immunologicznego: (np. cyklosporyna, takrolimus): silne działanie immunosupresyjne oraz ryzyko limfoproliferacji.

Blokery nerwowo-mięśniowe: Nie można wykluczyć interakcji między irynotekaniem i produktami leczniczymi blokującymi układ nerwowo-mięśniowy. Ponieważ irynotekan działa hamująco na cholinesterazę, inne produkty lecznicze działające hamująco na cholinesterazę mogą przedłużać blokowanie układu nerwowo-mięśniowego po zastosowaniu suksametonium oraz może dojść do antagonistycznego działania niedepolaryzujących produktów leczniczych na blokadę nerwowo-mięśniową.

Inne połączenia

5-fluorouracyl/kwas folinowy: Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu/kwasu folinowego w schemacie leczenia skojarzonego nie zmienia farmakokinetyki irynotekanu.

Bewacyzumab: Wyniki dedykowanego badania interakcji leków nie wykazały znaczącego wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę irynotekanu i jego czynnego metabolitu SN-38. Jednak nie wyklucza to wzrostu toksyczności ze względu na ich właściwości farmakologiczne.

Cetuksymab: Nie ma dowodów na wpływ cetuksymabu na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie.

Leki przeciwnowotworowe (w tym flucytozyna będąca prekursorem leku metabolizowanym do 5-fluorouracylu): Działania niepożądane irynotekanu, na przykład mielosupresja, mogą być nasilane przez inne przeciwnowotworowe produkty lecznicze o podobnym profilu działań niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja

Ze względu na potencjalne działanie genotoksyczne, kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki irynotekanu (patrz punkt 4.4).

Ze względu na potencjalne działanie genotoksyczne, należy poinformować pacjentów posiadających partnerki w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki irynotekanu (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania irynotekanu u kobiet w okresie ciąży. Irynotekan wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt (patrz punkt 5.3). W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania irynotekanu, produktu leczniczego Irinotecan Kabi nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny rozpoczynać leczenia irynotekaniem, dopóki nie zostanie wykluczona ciąża. Należy unikać zajścia w ciążę, jeśli którykolwiek z partnerów otrzymuje irynotekan.

Karmienie piersią

Dostępne dane są ograniczone, ale sugerują, że irynotekan i jego metabolit przenikają do mleka ludzkiego. Dlatego, karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Irinotecan Kabi jest przeciwwskazane, w związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano niepożądany wpływ irynotekanu na płodność potomstwa (patrz punkt 5.3). **Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Irinotecan Kabi należy rozważyć zasięgnięcie porady dotyczącej konserwacji gamet.**

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Irynotekan wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania produktu leczniczego Irinotecan Kabi. Należy im także poradzić, by nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeśli wystąpią takie objawy.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Działania niepożądane zebrano z badań prowadzonych u pacjentów z rakiem jelita grubego

z przerzutami. Poniżej przedstawiono częstość ich występowania. Należy oczekiwać, że działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu w innych wskazaniach będą podobne do działań występujących u pacjentów z rakiem jelita grubego.

Najczęściej występujące działania niepożądane ($\geq 1/10$) ograniczające dawkę irynotekanu to opóźniona biegunka (występująca później niż 24 godziny po podaniu) oraz zaburzenia krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę irynotekanu. Neutropenia jest odwracalna i nie kumuluje się. Nadir występuje po 8 dniach (mediana), bez względu na to czy produkt leczniczy był stosowany w monoterapii czy w terapii skojarzonej.

Bardzo często obserwowano ciężką, przemijającą postać ostrego zespołu cholinergicznego.

Główne objawy to wczesna biegunka oraz różne inne objawy takie jak, ból brzucha, pocenie się, zwężenie źrenic i zwiększone ślinienie występujące w trakcie podawania irynotekanu lub w ciągu 24 godzin po podaniu irynotekanu w infuzji. Objawy ustępowały po podaniu atropiny (patrz punkt 4.4).

MONOTERAPIA

Następujące działania niepożądane, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu, pochodzą z badań grupy 765 pacjentów otrzymujących irynotekan w zalecanej dawce $350 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w monoterapii. W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości. Częstość występowania została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Działania niepożądane zgłaszane po podaniu irynotekanu w monoterapii ($350 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w schemacie co 3 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia
	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Małopłytkowość
	Często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Bardzo często	Wymioty
	Bardzo często	Nudności
	Bardzo często	Ból brzucha
	Często	Zaparcia
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej
	Bardzo często	Gorączka
	Bardzo często	Astenia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
	Często	Zwiększona aktywność transaminaz (AlAT i AspAT)
	Często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi

	Często	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej
--	--------	--

Opis wybranych działań niepożądanych (monoterapia)

Ciężka biegunka była obserwowana u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania z biegunką. Z możliwych do oceny cykli, w 14% wystąpiła ciężka biegunka. Czas do wystąpienia (mediana) pierwszego luźnego stolca to 5. dzień po infuzji irynotekanu.

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

Zaparcia obserwowano u mniej niż 10% pacjentów.

Neutropenia była obserwowana u 78,7% pacjentów i miała ciężki przebieg (liczba neutrofilów <500 komórek/mm³) u 22,6% pacjentów. Z możliwych do oceny cykli, w 18% liczba neutrofilów wynosiła poniżej 1000 komórek/mm³, w tym w 7,6% liczba neutrofilów wynosiła <500 komórek/mm³.

Całkowity powrót do stanu wyjściowego następował zazwyczaj do dnia 22.

Gorączka neutropeniczna była zgłaszana u 6,2% pacjentów w 1,7% cykli.

Infekcje wystąpiły u około 10,3% pacjentów (2,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 5,3% (1,1% cykli) pacjentów; w 2 przypadkach prowadziły do zgonu.

Niedokrwistość była zgłaszana u 58,7% pacjentów (8% z hemoglobina <8 g/dl i 0,9% z hemoglobina $<6,5$ g/dl).

Malopłytkowość ($<100\ 000$ komórek/mm³) była obserwowana u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli z 0,9% z liczbą płytek krwi $\leq 50\ 000$ komórek/mm³ i w 0,2% cykli.

Prawie wszyscy pacjenci wrócili do zdrowia do dnia 22.

Ostry zespół cholinergiczny

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

Astenia miała ciężki przebieg u mniej niż 10% pacjentów leczonych w monoterapii. Związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Gorączka bez infekcji i bez jednoczesnej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 12% pacjentów leczonych w monoterapii.

Badania diagnostyczne

U odpowiednio 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów obserwowano przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia transaminaz, fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy krwi przy braku postępujących przerzutów do wątroby.

Przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano u 7,3% pacjentów.

TERAPIA SKOJARZONA

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie dotyczą irynotekanu.

Brak dowodu, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie. Podczas stosowania irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem dodatkowo opisywane działania niepożądane były działaniami, których należało się spodziewać po cetuksymabie (takie jak trądzikowe zapalenie skóry, 88%). W związku z tym, w przypadku skojarzonego stosowania irynotekanu i cetuksymabu, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego cetuksymabu.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekaniem oprócz tych, które obserwowano u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii lub obserwowane z większą częstością w porównaniu do pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii, obejmują: *bardzo częste, działania niepożądane wszystkich stopni ciężkości*: zakrzepica i(lub) zator; *częste, działania niepożądane wszystkich stopni ciężkości*: nadwrażliwość, niedokrwienie i(lub) zawał mięśnia sercowego; *częste, działania niepożądane 3. i 4. stopnia*: gorączka neutropeniczna. Pełne informacje dotyczące działań niepożądanych kapecytabiny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Działania niepożądane 3. i 4. stopnia zgłaszane u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem oprócz tych, które obserwowano u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii lub obserwowane z większą częstością w porównaniu do kapecytabiny w monoterapii, obejmują: *częste, działania niepożądane 3. i 4. stopnia*: neutropenia, zakrzepica i(lub) zator, nadciśnienie tętnicze oraz niedokrwienie i(lub) zawał mięśnia sercowego. Pełne informacje o działaniach niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu można znaleźć w Charakterystykach Produktów Leczniczych odpowiednio dla kapecytabiny i bewacyzumabu.

Głównym istotnym zagrożeniem związanym z dodaniem bewacyzumabu do bolusa irynotekan/5FU/FA było nadciśnienie stopnia 3. Dodatkowo obserwowano niewielki wzrost częstości występowania biegunki i leukopenii stopnia 3. lub 4. u pacjentów otrzymujących ten schemat chemioterapii, w porównaniu z samym skojarzeniem irynotekanu 5FU/FA w bolusie. Dodatkowe informacje dotyczące działań niepożądanych skojarzenia irynotekanu z bewacyzumabem można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

W badaniach prowadzonych u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami irynotekan był podawany w skojarzeniu z 5-FU i FA.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że działania niepożądane z badań klinicznych występujące bardzo często to działania niepożądane stopnia 3. i 4. NCI, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu dotyczyły zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit, oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej wg klasyfikacji MedDRA.

Następujące działania niepożądane, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu, pochodzą z badań grupy 145 pacjentów leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5-FU/FA, w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m² pc.

Działania niepożądane zgłaszane po podaniu irynotekanu w terapii skojarzonej (180 mg/m² pc. w schemacie co 2 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość
	Bardzo często	Neutropenia
	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Bardzo często	Wymioty
	Bardzo często	Nudności
	Często	Ból brzucha
	Często	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej
	Bardzo często	Astenia
	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT i AspAT)
	Bardzo często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi
	Bardzo często	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej

Opis wybranych działań niepożądanych (terapia skojarzona)

Ciężka biegunka była obserwowana u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania z biegunką. Z możliwych do oceny cykli, w 3,9% wystąpiła ciężka biegunka. Zaobserwowano mniejszy odsetek wystąpienia ciężkich **nudności i wymiotów** (u odpowiednio 2,1% i 2,8% pacjentów).

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

Neutropenia była obserwowana u 82,5% pacjentów i miała ciężki przebieg (liczba neutrofilii <500 komórek/mm³) u 9,8% pacjentów. Z możliwych do oceny cykli, w 67,3% liczba neutrofilii wynosiła poniżej 1000 komórek/mm³, w tym w 2,7% liczba neutrofilii wynosiła poniżej 500 komórek/mm³. W ciągu 7-8 dni następował całkowity powrót do stanu wyjściowego.

Gorączka neutropeniczna była zgłaszana u 3,4% pacjentów w 0,9% cykli.

Infekcje wystąpiły u około 2% pacjentów (0,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli), w 1 przypadku nastąpił zgon.

Niedokrwistość była zgłaszana u 97,2% pacjentów (2,1% z hemoglobina <8 g/dl).

Małopłytkowość ($<100\ 000$ komórek/mm³) była obserwowana u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli. Nie obserwowano przypadków ciężkiej małopłytkowości ($<50\ 000$ komórek/mm³).

Ostry zespół cholinergiczny

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 1,4% pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

Astenia miała ciężki przebieg u 6,2% pacjentów leczonych terapią skojarzoną. Związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Gorączka bez infekcji i bez jednoczesnej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 6,2% pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

Badania diagnostyczne

U odpowiednio 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów obserwowano przemijające zwiększenie stężenia (stopnia 1. i 2.) AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy krwi przy braku postępujących przerzutów do wątroby. Przemijające zwiększenie stężenia stopnia 3. w surowicy obserwowano odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1%. Nie obserwowano przypadków o 4. stopniu ciężkości.

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

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

INNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZGŁASZANE W BADANIACH KLINICZNYCH, W KTÓRYCH IRYNOTEKAN BYŁ PODAWANY W SCHEMACIE TYGODNIOWYM

Następujące dodatkowe działania niepożądane związane z podawaniem produktu leczniczego zgłaszano w badaniach klinicznych irynotekanu: ból, posocznica, zaburzenia odbytu i odbytnicy, kandydoza przewodu pokarmowego, hipomagnezemia, wysypka, objawy skórne, zaburzenia chodu, dezorientacja, ból głowy, omdlenie, zaczerwienienie, bradykardia, zakażenie dróg moczowych, ból piersi, zwiększone stężenie gamma-glutamylotransferazy, wynaczynienie, 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 obwodowych, zator tętnicy płucnej, zapalenie zakrzepowe żył, zakrzepica i nagła śmierć) (patrz punkt 4.4).

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii

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	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<ul style="list-style-type: none">– rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, jeden z przypadków został udokumentowany bakteriologicznie (<i>Clostridium difficile</i>)– posocznica– zakażenia grzybicze*– zakażenia wirusowe†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<ul style="list-style-type: none">– małopłytkowość z przeciwciałami skierowanymi przeciwko płytkom krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	<ul style="list-style-type: none">– nadwrażliwość– reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<ul style="list-style-type: none">– odwodnienie (z powodu biegunki i wymiotów)– hipowolemia
Zaburzenia układu nerwowego	<ul style="list-style-type: none">– przemijające zaburzenia mowy, w niektórych przypadkach związane z zespołem cholinergicznym obserwowanym podczas lub w krótkim okresie po infuzji irynotekanu– parestezje– mimowolne skurcze mięśni
Zaburzenia serca	<ul style="list-style-type: none">– nadciśnienie tętnicze (podczas lub po infuzji);– zapaść krążeniowa^{†*}
Zaburzenia naczyń	<ul style="list-style-type: none">– niedociśnienie^{†*}
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 irynotekaniem; 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 uprzedniego zapalenia jelita grubego– okrężnica olbrzymia– krwotok z przewodu pokarmowego– zapalenie okrężnicy; w niektórych przypadkach powikłane owrzodzeniem, krwawieniem, niedrożnością jelit lub zakażeniem– zapalenie kątnicy

	<ul style="list-style-type: none"> – niedokrwienne zapalenie okrężnicy – wrzodzące zapalenie okrężnicy – zwiększona aktywność enzymów trzustki przebiegająca z objawami i bez objawów – perforacja jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<ul style="list-style-type: none"> – stłuszczeniowe zapalenie wątroby – stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<ul style="list-style-type: none"> – reakcja skórna
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 z infekcją i (lub) u pacjentów z niedoborem płynów spowodowanym przez toksyny żołądkowo-jelitowe[‡] – niewydolność nerek[‡]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> – reakcja w miejscu infuzji
Badania diagnostyczne	<ul style="list-style-type: none"> – zwiększenie aktywności amylazy – zwiększenie aktywności lipazy – hipokaliemia – hiponatremia przeważnie w przebiegu biegunki i wymiotów – zwiększenie aktywności aminotransferaz (t.j. AspAT i AlAT), w przypadku braku postępujących przerzutów do wątroby były bardzo rzadko zgłaszane
<p>* np. zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>, aspergiloza oskrzelowo-płucna, ogólnoustrojowa kandydoza.</p> <p>† np. półpasiec, grypa, reaktywacja zapalenia wątroby typu B, zapalenie okrężnicy wywołane wirusem cytomegalii.</p> <p>‡ Niezbyt częste przypadki niewydolności nerek, nadciśnienia tętniczego lub zapaści sercowo-naczyniowej obserwowano u pacjentów, u których wystąpiło odwodnienie w wyniku biegunki i (lub) wymiotów lub posocznica.</p>	

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

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Zgłaszano przypadki przedawkowania w dawkach stanowiących maksymalnie dwukrotność zalecanej dawki terapeutycznej. Przedawkowania takie mogą być śmiertelne. Najbardziej istotnymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka.

Leczenie

Nie jest znane antidotum dla produktu leczniczego Irinotecan Kabi. Należy wprowadzić jak najszerszy zakres leczenia podtrzymującego, aby zapobiec odwodnieniu wskutek biegunki oraz aby wyleczyć

wszelkie powikłania zakaźne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytostatyczne, inhibitory topoizomerazy I, kod ATC: L01CE02

Mechanizm działania

Dane doświadczalne

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Jest metabolizowany przez karboksyesterazę w większości tkanek do SN-38. Stwierdzono, że SN-38 jest bardziej aktywny niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I oraz że jest bardziej cytotoksyczny niż irynotekan w stosunku do różnych linii komórkowych guzów ludzkich i mysich. Hamowanie topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 indukuje zmiany w pojedynczej nici DNA, które blokują widelki replikacyjne DNA i odpowiadają za cytotoksyczność. Stwierdzono, że takie działanie cytotoksyczne zależy od czasu i jest specyficzne dla fazy S.

W warunkach *in vitro* nie stwierdzono, by irynotekan oraz SN-38 były w znaczącym stopniu rozpoznawane przez glikoproteinę P (odporności wielolekowej, MDR) oraz by wykazywały działanie cytotoksyczne w stosunku do linii komórkowych opornych na dokсорubicynę i winblastynę.

Ponadto, irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe w warunkach *in vivo* na modelach guza mysiego (gruczolak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki okrężnicy C38 i C51) oraz w stosunku do heteroprzeszczepów ludzkich (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan działa także na guzy z ekspresją glikoproteiny-P MDR (białaczki P388 odporne na winkrystynę i dokсорubicynę).

Poza działaniem przeciwnowotworowym najbardziej istotnym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie aktywności acetylocholinesterazy.

Dane kliniczne

W leczeniu skojarzonym w ramach terapii pierwszego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

W leczeniu skojarzonym z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem

U 385 wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami przeprowadzono badanie III fazy. Pacjenci leczeni byli w schemacie z podawaniem produktu leczniczego co 2 tygodnie lub co tydzień (patrz punkt 4.2). W przypadku schematu podawania co 2 tygodnie w dniu 1. podawano irynotekan w dawce 180 mg/m² pc. co 2 tygodnie, a następnie podawano kwas folinowy (w dawce 200 mg/m² pc. podczas trwającej 2 godziny infuzji dożylniej) oraz 5-fluorouracyl (w dawce 400 mg/m² pc. w bolusie dożylnym, a następnie w dawce 600 mg/m² pc. w infuzji dożylniej trwającej 22 godziny). W dniu 2. kwas folinowy i 5-fluorouracyl podawano w takich samych dawkach i wg tego samego schematu dawkowania. W przypadku schematu podawania co tydzień po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m² pc., wykonano infuzję kwasu folinowego (w dawce 500 mg/m² pc. w ciągu trwającej 2 godziny infuzji dożylniej), a następnie 5-fluorouracylu (w dawce 2300 mg/m² pc. w infuzji dożylniej trwającej 24 godziny) przez okres 6 tygodni.

W badaniu leczenia skojarzonego przy 2 schematach opisanych powyżej, skuteczność irynotekanu oceniono u 198 pacjentów poddanych terapii.

	Oba schematy (n = 198)		Schemat z podawaniem co tydzień (n=50)		Schemat z podawaniem co 2 tygodnie (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*
Poziom istotności p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediana czasu do progresji (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Poziom istotności p	p<0,001		NS		p=0,001	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Poziom istotności p	NS		p=0,043		NS	
Mediana czasu trwania odpowiedzi i stabilizacji (miesiące)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Poziom istotności p	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediana czasu do niepowodzenia terapii (miesiące)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Poziom istotności p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Mediana przeżycia (miesiące)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Poziom istotności p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NS: wynik nieistotny statystycznie

*: według analizy populacji zgodnej z protokołem badań

W schemacie z podawaniem cotygodniowym ciężka biegunka wystąpiła u 44,4% pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA oraz u 25,6% pacjentów leczonych tylko 5FU/FA. Ciężka neutropenia (liczba <500 komórek/mm³) wystąpiła u 5,8% pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA oraz u 2,4% pacjentów, którym podawano jedynie 5FU/FA.

Ponadto mediana czasu do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności była znacząco wyższa w grupie terapii skojarzonej z irynotekaniem, niż w grupie pacjentów otrzymujących tylko 5FU/FA (p=0,046).

Jakość życia w badaniu klinicznym III fazy oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Czas do ostatecznego pogorszenia występował konsekwentnie później w grupach otrzymujących irynotekan. Ewolucja ogólnego stanu zdrowia i (lub) jakości życia (ang. Global Health Status/ Quality of life) była nieznacznie korzystniejsza w grupie leczenia skojarzonego z irynotekaniem, chociaż wynik nie był istotnie statystyczny. Oznacza to, że skuteczność irynotekanu w leczeniu skojarzonym można osiągnąć bez pogorszenia jakości życia.

W leczeniu skojarzonym z bewacyzumabem

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą oceniano bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekaniem, 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5FU/ FA) jako terapię pierwszego rzutu raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do skojarzenia irynotekanu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5FU/ FA) powodowało statystycznie znaczący wzrost wskaźnika całkowitego przeżycia. Korzyść kliniczna, wyrażona jako przeżycie całkowite, widoczna była we wszystkich wstępnie określonych podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach określanych według wieku, płci, stanu sprawności, lokalizacji guza pierwotnego, liczby zajętych narządów oraz czasu trwania choroby

przerzutowej. Odpowiednie informacje zamieszczono także w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu. Wyniki badania skuteczności uzyskane w badaniu AVF2107g podsumowano w poniższej tabeli.

	AVF2107g	
	Grupa 1 Irynotekan/5FU/FA+/Plecebo	Grupa 2 Irynotekan/5FU/FA+/Avastin ^a
Liczba pacjentów	411	402
Całkowite przeżycie		
Mediana czasu (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29-16,99	18,46-24,18
Współczynnik ryzyka ^b		0,660
Poziom istotności p		0,00004
Przeżycie bez progresji choroby		
Mediana czasu (miesiące)	6,2	10,6
Współczynnik ryzyka ^b		0,54
Poziom istotności p		<0,0001
Całkowity odsetek odpowiedzi		
Odsetek (%)	34,8	44,8
95% przedział ufności (CI)	30,2-39,6	39,9-49,8
Poziom istotności p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi		
Mediana czasu (miesiące)	7,1	10,4
25 – 27 percentyle (miesiące)	4,7-11,8	6,7-15,0

^a 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie

^b w stosunku do grupy kontrolnej.

W leczeniu skojarzonym z cetuksymabem

EMR 62 202-013: w tym badaniu randomizowanym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, u których wcześniej nie leczono choroby przerzutowej, cetuksymab i irynotekan wraz z podawanym w infuzji 5-fluorouracylem i kwasem folinowym (5FU/ FA) (599 pacjentów) porównano z podaniem samej chemioterapii (599 pacjentów). Odsetek pacjentów z guzami z genem KRAS typu dzikiego w populacji pacjentów, w której można było ocenić status KRAS, wynosił 64%.

Wyniki badania skuteczności uzyskane w tym badaniu podsumowano w poniższej tabeli:

Zmienna/ parametr statystyczny	Populacja ogólna		Populacja z genem KRAS - typu dzikiego	
	Cetuksymab z FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cetuksymab z FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
ORR				
% przedział ufności (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)
Poziom istotności p	0,0038		0,0025	
PFS				
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
Poziom istotności p	0,0		0,0	

CI = przedział ufności.

FOLFIR= irynotekan z podawanym w infuzji 5-fluorouracylem/ kwasem folinowym (5FU/ FA)

ORR = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (pacjenci z całkowitą odpowiedzią lub częściową odpowiedzią)

PFS = przeżycie bez progresji choroby

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 rakiem jelita grubego z przerzutami. Ośmióset dwudziestu (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 (115) 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) wynosił 80% (XELIRI plus bewacyzumab) w porównaniu z 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity odsetek odpowiedzi (całkowita odpowiedź i częściowa odpowiedź) wynosił 45% (XELOX plus bewacyzumab) w porównaniu z 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

W monoterapii w ramach terapii drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Badania kliniczne II/III fazy przeprowadzono u ponad 980 pacjentów chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, leczonych w schemacie dawkowania co 3 tygodnie, u których wcześniejsze leczenie 5-fluorouracylu (5-FU) zakończyło się niepowodzeniem. Skuteczność irynotekanu oceniono u 765 pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia badania udokumentowano postęp choroby przy stosowaniu 5-FU.

	Faza III					
	Irynotekan w stosunku do leczenia wspomagającego			Irynotekan w stosunku do 5 FU		
	Irynotekan n=183	Leczenie wspomagające n=90	Poziom istotności p	Irynotekan n=127	5 FU n=129	Poziom istotności 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 (miesiące)	9,2*	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351
-------------------------------------	------	-----	------------	-------	-----	------------

*: różnica statystycznie znamienne

W badaniu II fazy z udziałem 455 pacjentów przy schemacie dawkowania co 3-tygodnie, przeżycie bez progresji choroby w 6. miesiącu wynosiło 30%, a mediana czasu przeżycia wyniosła 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 18 tygodni.

Ponadto przeprowadzono badanie nieporównawcze II fazy u 304 pacjentów leczonych raz w tygodniu dawkami 125 mg/m² pc. infuzji dożylniej w ciągu 90 minut przez 4 kolejne tygodnie, po czym następował okres 2 tygodni przerwy. W badaniach tych mediana czasu do progresji choroby wyniosła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia wyniosła 10 miesięcy. Podobny profil bezpieczeństwa stwierdzono w badaniu porównującym u 193 pacjentów schemat z dawkowaniem raz w tygodniu przy dawce początkowej 125 mg/m² pc. ze schematem dawkowania co 3 tygodnie. Mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca wyniosła 11 dni.

W leczeniu skojarzonym z cetuksymabem po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej zawierającej irynotekan

Skuteczność skojarzenia cetuksymabu z irynotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Leczeniem skojarzonym objęto ogółem 356 pacjentów chorych na raka jelita grubego i odbytu z przerzutami z ekspresją EGFR (receptora naskórkowego czynnika wzrostu), u których ostatnio nie powiodła się terapia cytotoksyczna zawierająca irynotekan, a których minimalny stan sprawności w skali Karnofsky'ego wyniósł 60 (u większości stan sprawności w skali Karnofsky'ego wyniósł ≥ 80).

EMR 62 202-007: W tym badaniu randomizowanym porównano leczenie skojarzone cetuksymabem i irynotekaniem (218 pacjentów) z cetuksymabem w monoterapii (111 pacjentów).

IMCL CP02-9923: W tym badaniu otwartym prowadzonym na jednej grupie terapeutycznej badano leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności uzyskanej w obu tych badaniach podsumowano w poniższej tabeli:

Badanie	n	ORR		DCR		PFS (miesiące)		OS (miesiące)	
		n(%)	95% CI	n(%)	95% CI	mediana	95% CI	mediana	95% CI
Cetuksymab + irynotekan									
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
IMCLCP 029923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuksymab									
EMR 62 202 007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

CI = przedział ufności

DCR = wskaźnik kontroli choroby (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową oraz pacjenci o stabilnej chorobie przez co najmniej 6 tygodni)

ORR = wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową)

OS = całkowity czas przeżycia

PFS = przeżycie bez progresji choroby

Skuteczność skojarzenia cetuksymabu z irynotekaniem była większa niż skuteczność cetuksymabu w monoterapii pod względem wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR), wskaźnika kontroli choroby (DCR) i przeżycia bez progresji choroby (PFS). W badaniu randomizowanym nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite (współczynnik ryzyka 0,91, p=0,48).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pod koniec infuzji, po zastosowaniu zalecanej dawki 350 mg/m² pc., średnie stężenie irynotekanu oraz SN-38 w osoczu wyniosło odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie pole pod krzywą (AUC) wyniosło odpowiednio 34 µg godz./ml i 451 ng godz./ml. Dla SN-38 na ogół obserwuje się duże międzyosobnicze zróżnicowanie parametrów farmakokinetycznych.

Dystrybucja

W badaniu I fazy z udziałem 60 pacjentów poddanych schematowi dawkowania złożonemu z infuzji dożylną trwającą 30 minut w dawce od 100 do 750 mg/m² co 3 tygodnie, objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej (V_{ss}) wyniosła 157 l/m² pc.

W warunkach *in vitro*, wiązanie irynotekanu z białkami osocza wyniosło około 65%, a wiązanie z SN-38 95%.

Biotransformacja

Na podstawie bilansu masy oraz badań metabolizmu z wykorzystaniem produktu leczniczego znakowanego ¹⁴C wykazano, że ponad 50% dożylnie podanej dawki irynotekanu jest wydalane w postaci niezmienionego produktu leczniczego, z czego 33% wydalane jest z kałem (głównie z żółcią), a 22% w moczu.

Każdy z następujących dwóch szlaków metabolicznych odpowiada za co najmniej 12% dawki:

- Hydroliza za pomocą karboksyloesterazy do metabolitu czynnego SN-38; SN-38 jest głównie eliminowany przez glukuronidację, a następnie wydalany z żółcią i przez nerki (mniej niż 0,5% podanej dawki irynotekanu). Następnie glukuronid SN-38 jest prawdopodobnie hydrolizowany w jelitach.
- Utlenianie zależne od enzymów cytochromu P450 3A powodujące otwarcie zewnętrznego pierścienia piperydyny z utworzeniem APC (pochodna kwasu aminopentanowego) oraz NPC (pochodna aminy pierwszorzędowej) (patrz punkt 4.5).

W osoczu występuje głównie niezmieniona postać irynotekanu, a następnie APC, glukuronid SN-38 oraz SN-38. Jedynie SN-38 wykazuje znaczące działanie cytotoksyczne.

Eliminacja

W badaniu I fazy z udziałem 60 pacjentów poddanych schematowi dawkowania złożonemu z infuzji dożylną trwającą 30 minut, w dawce od 100 do 750 mg/m² co 3 tygodnie, irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji. Średnia wartość klirensu osoczowego wynosiła 15 l/godz./m² pc., Średni okres półtrwania produktu leczniczego w osoczu w pierwszej fazie modelu trójfazowego wyniósł 12 minut, w drugiej fazie – 2,5 godziny, a w fazie końcowej okres półtrwania wyniósł 14,2 godziny. SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji przy średnim okresie półtrwania w końcowej fazie wydalania na poziomie 13,8 godzin.

Klirens irynotekanu jest obniżony o około 40% u pacjentów ze stężeniem bilirubiny od 1,5 do 3 razy większym od górnej granicy normy. U pacjentów tych dawka 200 mg/m² pc. irynotekanu pozwala na uzyskanie ekspozycji osocza na produkt leczniczy porównywalnej do ekspozycji stwierdzanej po dawce 350 mg/m² pc. u osób chorych na raka o normalnych parametrach wątrobowych.

Liniowość/nieliniowość

U 148 pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, leczonych różnymi schematami i w różnych dawkach, przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyki irynotekanu w ramach badań II fazy. Parametry farmakokinetyczne oszacowane dla modelu trójkompartimentowego były podobne do parametrów stwierdzanych w badaniach I fazy. We wszystkich badaniach wykazano, że ekspozycja na irynotekan (CPT-11) oraz SN-38 wzrasta proporcjonalnie do podawanej dawki CPT-11; farmakokinetyka CPT-11 i SN-38 nie zależy od liczby wcześniejszych cykli ani od schematu podawania produktu leczniczego.

Dane farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nasilenie głównych działań toksycznych stwierdzanych po podaniu irynotekanu (np. leukoneutropenii i biegunki) jest powiązane z ekspozycją (AUC - pole pod krzywą) na macierzysty irynotekan i jego metabolit SN-38. Stwierdzono znaczące korelacje między nasileniem toksyczności hematologicznej (zmniejszenie liczby białych krwinek i neutrofilów w nadirze) oraz biegunki, a wartościami pola pod krzywą zarówno dla irynotekanu, jak i dla 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 dużej zmienności międzyosobniczej w zakresie zdolności metabolicznych. Najlepiej scharakteryzowanymi wariantami genetycznymi UGT1A1 są UGT1A1*28 i UGT1A1*6. Warianty te oraz inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 (np. zespół Gilberta czy Criglera-Najjara) wiążą się ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu.

Pacjenci słabo metabolizujący UGT1A1 (np. z homozygotycznym wariantem UGT1A1*28 lub *6) są narażeni na większe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, takich jak neutropenia i biegunka po podaniu irynotekanu, w wyniku akumulacji SN-38. Według danych z kilku metaanaliz, ryzyko jest większe u pacjentów otrzymujących irynotekan w dawce >180 mg/m² pc. (patrz punkt 4.4).

W celu identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej neutropenii i biegunki można zastosować genotypowanie UGT1A1. Homozygota allelu UGT1A1*28 występuje z częstością 8-20% w populacji Europy, Afryki, Bliskiego Wschodu i latynoskiej. Wariant *6 jest prawie nieobecny w tych populacjach. W populacji Azji Wschodniej częstość występowania *28/*28 wynosi około 1-4%, 3-8% w przypadku *6/*28 i 2-6% w przypadku *6/*6. W populacji Azji Środkowej i Południowej częstość występowania *28/*28 wynosi około 17%, 4% w przypadku *6/*28 i 0,2% w przypadku *6/*6.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W warunkach *in vitro* w badaniu aberracji chromosomalnych na komórkach CHO oraz w warunkach *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy wykazano mutagenne działanie irynotekanu oraz SN-38.

Jednakże w teście Ames wykazano brak jakiegokolwiek potencjału mutagennego.

U szczurów leczonych raz w tygodniu przez 13 tygodni przy maksymalnej dawce 150 mg/m² pc. (stanowiącej mniej niż połowę zalecanej dawki dla ludzi) w ciągu 91 tygodni po zakończeniu terapii, nie zgłoszono żadnych guzów związanych z leczeniem.

Badania toksyczności irynotekanu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym przeprowadzono u myszy, szczurów i psów. Główne działania toksyczne obserwowano w układach krwiotwórczym i chłonnym. U psów zgłaszano opóźnioną biegunkę powiązaną z zanikiem i nekrozą ogniskową błony śluzowej jelit. U psów obserwowano również łysienie.

Nasilenie tych działań zależało od dawki. Działania te były odwracalne.

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
woda do wstrzykiwań
sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

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

6.3 Okres ważności

Okres ważności nieotwartych fiolek wynosi 2 lata.

Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego w trakcie stosowania przez 24 godziny w temperaturze poniżej 25°C i przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast wykorzystany, wówczas za czas i warunki przechowywania produktu leczniczego przed jego zastosowaniem odpowiada użytkownik. Produktu leczniczego nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że został rozcieńczony w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Irinotecan Kabi, 40 mg/2 ml i 100 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: fiołki cylindryczne z oranżowego szkła typu I o pojemności 6 ml, zamknięte korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem oraz plastikowym wieczkiem typu flip-off. Każda fiołka może być pakowana w folię zabezpieczającą z plastikowym dnem.

Irinotecan Kabi, 300 mg/15 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: fiołki cylindryczne z oranżowego szkła typu I o pojemności 20 ml, zamknięte korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem oraz plastikowym wieczkiem typu flip-off. Każda fiołka może być pakowana w folię zabezpieczającą z plastikowym dnem.

Irinotecan Kabi, 500 mg/25 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: fiołki cylindryczne z oranżowego szkła typu I o pojemności 30 ml, zamknięte korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem oraz plastikowym wieczkiem typu flip-off. Każda fiołka może być pakowana w folię zabezpieczającą z plastikowym dnem.

Irinotecan Kabi, 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostępny w wielkościach 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/15 ml i 500 mg/25 ml, w opakowaniu po jednej

fiolce.

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

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Podobnie jak w przypadku innych przeciwnowotworowych produktów leczniczych, podczas przygotowywania produktu leczniczego Irinotecan Kabi należy zachować ostrożność. Wymagane jest stosowanie okularów ochronnych, maski ochronnej oraz rękawiczek. Rozcieńczenie powinno być przeprowadzane w warunkach aseptycznych przez wykwalifikowany personel w ściśle wyznaczonym w tym celu miejscu. Należy podjąć środki ostrożności w celu uniknięcia kontaktu roztworu ze skórą lub błonami śluzowymi.

W przypadku kontaktu roztworu lub roztworu do infuzji chlorowodoru irynotekanu ze skórą, obszar ten należy natychmiast dokładnie umyć dużą ilością wody z mydłem. W przypadku kontaktu roztworu lub roztworu do infuzji irynotekanu z błonami śluzowymi, należy je natychmiast przemyć wodą.

Przygotowanie roztworu do infuzji dożylniej

Podobnie jak inne produkty lecznicze do wstrzykiwań, ROZTWÓR IRYNOTEKANU MUSI BYĆ PRZYGOTOWANY Z ZACHOWANIEM ZASAD ASEPTYKI (patrz punkt 6.3).

Instrukcja rozcieńczenia produktu leczniczego

Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest przeznaczony do infuzji dożylniej jedynie po rozcieńczeniu przed podaniem za pomocą zalecanych rozcieńczalników, albo 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji albo 5% roztworem glukozy do infuzji. Należy pobrać aseptycznie wymaganą ilość produktu leczniczego Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z fiolki za pomocą skalibrowanej strzykawki i wstrzyknąć do worka infuzyjnego lub butelki do infuzji o pojemności 250 ml. Płyn infuzyjny należy następnie dokładnie wymieszać, obracając worek lub butelkę ręcznie.

Przygotowany roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego koloru, bez widocznych cząstek stałych.

Jeśli w fiolkach lub po rozcieńczeniu stwierdzi się jakikolwiek osad, produkt leczniczy należy wyrzucić zgodnie ze standardowymi procedurami postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

Instrukcje zabezpieczenia przy przygotowywaniu roztworu irynotekanu do infuzji

1. Należy używać komory ochronnej oraz nosić rękawice ochronne jak i fartuch ochronny. Jeśli komora ochronna nie jest dostępna, należy używać maski ochronnej oraz okularów ochronnych.
2. Otwarte pojemniki, takie jak fiolki do infuzji oraz butelki infuzyjne oraz zużyte kaniule, strzykawki, cewniki, rurki oraz pozostałości cytostatycznych produktów leczniczych powinny być uznawane za odpady niebezpieczne i należy je usuwać zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z ODPADAMI NIEBEZPIECZNYMI.
3. W przypadku rozlania postępować zgodnie z następującą instrukcją:
 - należy ubrać odzież ochronną;
 - należy zebrać stłuczone szkło i umieścić w pojemniku na ODPADY NIEBEZPIECZNE;
 - należy odpowiednio spłukać skażone powierzchnie obfitą ilością zimnej wody;
 - następnie należy dokładnie wytrzeć spłukane powierzchnie, materiały użyte do wycierania

usunąć jako ODPADY NIEBEZPIECZNE.

4. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Irinotecan Kabi ze skórą, obszar skóry należy spłukać dużą ilością bieżącej wody, a następnie umyć mydłem i wodą. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi przemyć dokładnie wodą obszar kontaktu. W razie uczucia dyskomfortu skontaktować się z lekarzem.
5. W przypadku kontaktu produktu leczniczego Irinotecan Kabi z oczami, dokładnie przemyć oczy dużą ilością wody. Niezwłocznie skontaktować się z lekarzem okulistą.

Usuwanie

Wszystkie materiały stosowane do przygotowania, podania lub w inny sposób wchodzące w kontakt z irinotekaniem, powinny być usuwane zgodnie ze standardowymi procedurami postępowania dotyczącymi usuwania odpadów po lekach cytotoksycznych.

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

Pozwolenie nr 15869

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.08.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18.04.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.12.2024 r.

ZATWIERDZONE
zgodnie z decyzją nr
IE/H/0742/II/057/G
z dnia 19.12.2024 r.

Dominika Gurba
Starszy Kierownik Działu Rejestracji