

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Irinotecan Eugia, 20 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (*Irinotecani hydrochloridum trihydricum*), co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

Każda fiolka o pojemności 2 mL zawiera 40 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (40 mg/2 mL).

Każda fiolka o pojemności 5 mL zawiera 100 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (100 mg/5 mL).

Każda fiolka o pojemności 15 mL zawiera 300 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (300 mg/15 mL).

Każda fiolka o pojemności 25 mL zawiera 500 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (500 mg/25 mL).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mL zawiera 45 mg sorbitolu (E 420).

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o pojemności 2 mL zawiera 90 mg sorbitolu (E 420).

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o pojemności 5 mL zawiera 225 mg sorbitolu (E 420).

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o pojemności 15 mL zawiera 675 mg sorbitolu (E 420).

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o pojemności 25 mL zawiera 1125 mg sorbitolu (E 420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego roztwór bez widocznych cząstek.

pH: 3,0 - 4,0

Osmolalność: 280 - 320 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Irinotecan Eugia jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w leczeniu zaawansowanego stadium choroby,

- w monoterapii u pacjentów, u których leczenie ustalonym schematem z 5-fluorouracylem zakończyło się niepowodzeniem.

Produkt leczniczy Irinotecan Eugia w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, z ekspresją receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), bez mutacji genu KRAS, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia raka z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Irinotecan Eugia w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Produkt leczniczy Irinotecan Eugia w skojarzeniu z kapecytabiną oraz bewacyzumabem lub bez niego jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wyłącznie dla pacjentów dorosłych. Produkt leczniczy Irinotecan Eugia w postaci roztworu do infuzji należy podawać do żyły obwodowej lub centralnej.

Zalecane dawkowanie:

W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych):

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m² pc. i podawana jest w infuzji dożylniej trwającej 30 do 90 minut co trzy tygodnie (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Leczenie skojarzone (u pacjentów wcześniej nieleczonych):

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

- Irinotecan z 5FU/FA w schemacie co 2 tygodnie.

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 180 mg/m² pc. raz na 2 tygodnie w infuzji dożylniej trwającej 30-90 minut, po której podaje się w infuzji kwas folinowy oraz 5-fluorouracyl.

Dawkowanie i sposób podawania jednocześnie stosowanego cetuksymabu znajdują się w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Zazwyczaj stosuje się tę samą dawkę irynotekanu, co w ostatnich cyklach wcześniejszego schematu leczenia zawierającego irinotecan. Irinotecan nie wolno podawać wcześniej niż po upływie 1 godziny od zakończenia infuzji cetuksymabu.

Dawkowanie i sposób podawania jednocześnie stosowanego bewacyzumabu znajdują się w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Dawkowanie i sposób podawania jednocześnie stosowanej kapecytabiny znajdują się w punkcie 5.1 oraz w odpowiednich punktach jej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Dostosowanie dawkowania:

Irinotecan należy podawać po odpowiednim zmniejszeniu nasilenia wszystkich działań niepożądanych do stopnia 0. lub 1. wg skali toksyczności NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) oraz po całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z leczeniem.

Na początku kolejnego kursu leczenia dawkę irynotekanu i, jeśli to wskazane, 5FU należy zmniejszyć, zależnie od najcięższych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas poprzedniego cyklu

leczenia. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni w celu ustąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Następujące działania niepożądane wymagają zmniejszenia o 15 do 20% dawki irynotekanu i (lub) 5FU:

- toksyczność hematologiczna (neutropenia stopień 4., gorączka neutropeniczna [neutropenia stopień 3.-4. i gorączka stopień 2.-4.], trombocytopenia i leukopenia [stopień 4]),
- toksyczność niehematologiczna (stopień 3.-4.).

Należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki cetuksymabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem, zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla tego leku.

Jeśli leczenie skojarzone z kapecytabiną stosowane jest u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m² pc., podawanej dwa razy na dobę, zgodnie z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku. Należy również zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki w leczeniu skojarzonym, zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Czas trwania leczenia:

Leczenie irynotekaniem należy kontynuować aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub nietolerowanego nasilenia działań toksycznych.

Szczególne grupy pacjentów;

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W monoterapii: U pacjentów w stanie czynnościowym (ang. *performance status*) ≤ 2 parametrem określającym dawkę początkową irynotekanu powinno być stężenie bilirubiny we krwi (do 3 razy większe od górnej granicy normy, GGN). U takich pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym powyżej 50% klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), a w związku z tym ryzyko toksyczności hematologicznej jest zwiększone. Z tego względu u tych pacjentów należy co tydzień kontrolować pełną morfologię krwi.

- U pacjentów ze stężeniem bilirubiny do 1,5 raza większym niż GGN zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m² pc.
- U pacjentów ze stężeniem bilirubiny od 1,5 do 3 razy większym niż GGN zalecane dawkowanie irynotekanu wynosi 200 mg/m² pc.
- Pacjenci ze stężeniem bilirubiny przekraczającym 3 razy GGN nie powinni być leczeni irynotekaniem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania irynotekanu w terapii skojarzonej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie zaleca się stosowania irynotekanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak badań w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie przeprowadzono specjalnych badań właściwości farmakokinetycznych z udziałem osób w podeszłym wieku. Częstość zaburzeń czynności biologicznych u pacjentów w podeszłym wieku jest większa, dlatego należy ostrożnie ustalać dla nich dawkę produktu leczniczego i poddawać szczególnie uważnej kontroli (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność irynotekanu u dzieci nie zostały jeszcze ustalone. Brak danych.

Sposób podawania

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

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na irynotekan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Karmienie piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Stężenie bilirubiny ponad 3 razy większe niż GGN (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan czynnościowy pacjenta wg klasyfikacji WHO > 2.
- Jednoczesne stosowanie produktów zawierających ziele dziurawca (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe przeciwwskazania do stosowania cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny znajdują się w Charakterystykach Produktu Leczniczego tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie irynotekanu należy ograniczyć do oddziałów wyspecjalizowanych w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej. Lek powinien być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza z odpowiednimi kwalifikacjami do prowadzenia chemioterapii przeciwnowotworowej.

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

- dla pacjentów obarczonych ryzykiem, zwłaszcza znajdujących się w stanie czynnościowym w stopniu 2. wg klasyfikacji WHO,
- w rzadkich przypadkach, gdy pacjenci nie są w stanie stosować się do zaleceń dotyczących leczenia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego i długotrwałego leczenia przeciwbiegunkowego połączonego z piciem dużych ilości płynów po wystąpieniu opóźnionej biegunki). W takich przypadkach zaleca się umieszczenie pacjentów w szpitalu i objęcie ścisłą obserwacją.

Irynotekan w monoterapii jest zwykle stosowany w schemacie dawkowania raz na 3 tygodnie. Jednak u pacjentów, u których konieczna jest dokładniejsza obserwacja lub szczególnie zagrożonych ciężką neutropenią, można rozważyć schemat podawania raz na tydzień (patrz punkt 5).

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o ryzyku opóźnionej biegunki, występującej po upływie ponad 24 godzin od podania irynotekanu lub w dowolnym czasie przed kolejnym cyklem leczenia. W przypadku monoterapii pierwszy płynny stolec występował średnio (mediana) piątego dnia po wlewie irynotekanu. Pacjenci powinni szybko poinformować lekarza prowadzącego o wystąpieniu biegunki i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zwiększone ryzyko biegunki występuje u pacjentów po wcześniejszej radioterapii okolic brzucha lub miednicy, pacjentów ze zwiększoną leukocytozą przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów w stanie czynnościowym ≥ 2 wg klasyfikacji WHO oraz u kobiet.

Nieleczona odpowiednio biegunka może zagrażać życiu pacjenta, zwłaszcza w przypadku występującej jednocześnie neutropenii.

Natychmiast po wystąpieniu pierwszego płynnego stolca pacjent powinien rozpocząć picie dużych ilości napojów zawierających elektrolity oraz natychmiast zastosować odpowiednie leczenie

przeciwbiegunkowe. Leki przeciwbiegunkowe przepisywane są przez oddział szpitalny, w którym podaje się pacjentowi irynotekan. Po wypisaniu ze szpitala pacjent powinien zaopatrzyć się w przepisane leki, aby w razie wystąpienia biegunki móc natychmiast rozpocząć jej leczenie. W razie wystąpienia biegunki pacjent musi również poinformować o tym lekarza lub oddział szpitalny, w którym podano irynotekan.

Obecnie zalecanym lekiem przeciwbiegunkowym jest loperamid w dużych dawkach (dawka początkowa 4 mg, następnie 2 mg co 2 godziny). Leczenie to należy kontynuować przez 12 godzin po wystąpieniu ostatniego płynnego stolca. Nie wolno modyfikować dawki. Ze względu na ryzyko porażennej niedrożności jelit loperamidu nie wolno w żadnym wypadku podawać w takich dawkach dłużej niż przez 48 kolejnych godzin ani krócej niż przez 12 godzin.

Jeśli oprócz biegunki u pacjenta występuje również ciężka neutropenia (liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$), poza leczeniem przeciwbiegunkowym należy podawać zapobiegawczo antybiotyki o szerokim zakresie działania.

Oprócz stosowania antybiotyku leczenie biegunki powinno się odbywać w warunkach szpitalnych w następujących przypadkach:

- biegunka przebiega z gorączką,
- biegunka ma ciężki przebieg (konieczne jest dożylne nawodnienie pacjenta),
- biegunka utrzymuje się dłużej niż 48 godzin po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia loperamidem w dużych dawkach.

Loperamidu nie należy stosować zapobiegawczo, nawet u pacjentów, u których opóźnione biegunki występowały w czasie poprzednich cykli leczenia.

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka, w kolejnych cyklach leczenia zaleca się zmniejszenie dawki (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/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.

Podczas leczenia irynotekaniem zaleca się cotygodniowe pełne badanie krwi. Pacjentów należy poinformować o ryzyku neutropenii i znaczeniu gorączki. Gorączkę neutropeniczną (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ i liczba neutrofilów $\leq 1\,000$ komórek/ mm^3) należy natychmiast leczyć w warunkach szpitalnych, podając dożylnie antybiotyki o szerokim spektrum działania.

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem terapii należy wykonać badanie czynności wątroby.

Ze względu na zmniejszenie klirensu irynotekanu (patrz punkt 5.2), a tym samym zwiększenie ryzyka hematotoksyczności w tej populacji, należy prowadzić cotygodniowe monitorowanie morfologii krwi u pacjentów ze stężeniem bilirubiny od 1,5 do 3 razy przekraczającym GGN. Dla pacjentów ze stężeniem bilirubiny > 3 razy przekraczającym GGN (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem irynotekanu zaleca się zapobiegawcze podanie leku przeciwwymiotnego. Nudności i wymioty zgłaszano często. Pacjenci, u których wystąpią wymioty i opóźniona biegunka powinni być natychmiast hospitalizowani w celu leczenia.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (określanego jako wczesna biegunka oraz różne inne objawy, takie jak pocenie się, kurcze brzucha, łzawienie, zwężenie źrenic i nadmierne wydzielanie śliny) należy podać siarczan atropiny (250 mikrogramów podskórnie), jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań (patrz punkt 4.8).

Objawy te można zaobserwować podczas lub wkrótce po wlewie irynotekanu, uważa się, że są one związane z aktywnością antycholinoesterazową macierzystego związku irynotekanu i oczekuje się, że będą występować częściej po większych dawkach irynotekanu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z astmą. U pacjentów, u których wystąpił ostry i ciężki zespół cholinergiczny, zaleca się profilaktyczne stosowanie siarczanu atropiny z kolejnymi dawkami irynotekanu.

Zaburzenia oddechowe

Podczas leczenia irynotekaniem niezbyt często występuje śródmiąższowa choroba płuc w postaci nacieków płucnych. Choroba ta może zakończyć się zgonem pacjenta. Do ewentualnych czynników ryzyka należą: stosowanie leków toksycznych dla płuc, radioterapia i stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii. Pacjentów z czynnikami ryzyka należy uważnie obserwować przed i w trakcie leczenia irynotekaniem, czy nie występują u nich objawy oddechowe.

Wynaczynienie

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na większą częstość występowania zaburzeń czynności biologicznych u pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza czynności wątroby, należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki irynotekanu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Przewlekłe zapalne choroby jelit i (lub) niedrożność jelit

Pacjentów z niedrożnością jelit nie wolno leczyć irynotekaniem przed ustąpieniem niedrożności (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami 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 wysoką 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 dostosowanie 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).

W związku z tym pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka powinni być ściśle monitorowani i należy 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 obserwowano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności krążenia u pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami lub sepsą.

Antykoncepcja u kobiet i u mężczyzn w wieku rozrodczym

Ze względu na możliwość genotoksyczności pacjentkom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki irynotekanu.

Ze względu na możliwość wystąpienia genotoksyczności należy doradzić pacjentom płci męskiej mającym partnerki w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki irynotekanu (patrz punkt 4.6).

Karmienie piersią

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia irynotekanem (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Jednoczesne podawanie irynotekanu z silnym inhibitorem (np. ketokonazolem) lub induktorem (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, apalutamidem) CYP3A4 może zmienić metabolizm irynotekanu i należy tego unikać (patrz punkt 4.5).

Pacjenci ze zmniejszoną aktywnością UGT1A1

Pacjenci słabo metabolizujący UGT1A1, tacy jak pacjenci z zespołem Gilberta (np. homozygotyczni dla wariantów UGT1A1*28 lub *6), są narażeni na większe ryzyko ciężkiej neutropenii i biegunki po leczeniu irynotekanem. 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 $> 180 \text{ mg/m}^2$ 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 irynotekanem (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy Irinotecan Eugia zawiera sorbitol

Pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie podawać tego produktu leczniczego, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (w wieku poniżej 2 lat) mogą jeszcze nie zostać zdiagnozowane z HFI. Leki (zawierające fruktozę) podawane dożylnie mogą mieć działanie zagrażające życiu u osób z HFI i nie powinny być podawane w tej populacji, chyba że istnieje przeważająca potrzeba kliniczna i nie ma dostępnych alternatyw.

Przed podaniem tego produktu leczniczego od każdego pacjenta należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów HFI.

Produkt leczniczy Irinotecan Eugia zawiera sód

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 przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Ziele dziurawca: Zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu, SN-38, w osoczu. W małym badaniu farmakokinetycznym (n = 5), w którym stosowano jednocześnie irynotecan w dawce 350 mg/m² pc. oraz ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, obserwowano zmniejszenie o 42% stężenia aktywnego metabolitu irynotekanu (SN-38) w osoczu. Dlatego nie należy stosować jednocześnie irynotekanu z produktami dziurawca.

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

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4)

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

Produkty lecznicze silnie indukujące CYP3A4 i (lub) UGT1A1: (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina lub apalutamid):

Ryzyko zmniejszonej ekspozycji na irynotecan, glukuronid SN-38 i SN-38 oraz zmniejszone działanie farmakodynamiczne. W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne podawanie przeciwdrgawkowych produktów leczniczych indukujących CYP3A4 prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotecan, glukuronid SN-38 i SN-38 oraz do zmniejszenia działania farmakodynamicznego. Działanie takich przeciwdrgawkowych produktów leczniczych było odzwierciedlone w zmniejszeniu AUC SN-38 i SN-38G o 50% lub więcej. Oprócz indukcji enzymów CYP3A4, zwiększona glukuronidacja i zwiększone wydalanie z żółcią mogą odgrywać rolę w zmniejszaniu ekspozycji na irynotecan i jego metabolity. Dodatkowo z fenytoiną: Ryzyko nasilenia drgawek w wyniku zmniejszenia wchłaniania fenytoiny z przewodu pokarmowego przez cytotoksyczne produkty lecznicze.

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

W badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie ketokonazolu powodowało zmniejszenie AUC APC o 87% i zwiększenie AUC SN-38 o 109% w porównaniu monoterapią irynotekaniem.

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

Ryzyko zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na SN-38, aktywny metabolit irynotekanu. Lekarze powinni wziąć to pod uwagę, jeśli nieuniknione jest takie stosowanie.

Inne inhibitory CYP3A4: (np. kryzotynib, idelalizyb)

Ryzyko nasilenia toksyczności irynotekanu z powodu zmniejszenia metabolizmu irynotekanu w wyniku jednoczesnego stosowania kryzotynibu lub idelalizybu.

Ostrożność stosowania

Antagoniści witaminy K: Zwiększone ryzyko krwotoków i zdarzeń zakrzepowych w chorobach nowotworowych. W przypadku stosowania antagonistów witaminy K, wymagana jest zwiększona częstotliwość monitorowania INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany).

Jednoczesne stosowanie do rozważenia

Leki immunosupresyjne: (np. cyklosporyna, takrolimus): nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe: Nie można wykluczyć interakcji irynotekanu z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowomięśniowe. Irynotekan wykazuje aktywność antycholinoesterazy; leki o takich właściwościach mogą wydłużać czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej, wywołanej przez suksametonium i przeciwdziałać blokadzie nerwowo-mięśniowej po niedepolaryzujących lekach zwiotczających mięśnie.

Inne połączenia

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

Bewacyzumab: Wyniki badania dotyczącego interakcji lekowych wykazały brak znaczącego wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę irynotekanu i jego aktywnego metabolitu SN-38. Nie wyklucza to jednak wzrostu toksyczności ze względu na ich właściwości farmakologiczne.

Cetuksymab: Nie ma dowodów na to, że cetuksymab ma wpływ na profil bezpieczeństwa stosowania irynotekanu lub odwrotnie.

Leki przeciwnowotworowe (w tym flucytosyna 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

Zapobieganie ciąży

Ze względu na możliwość występowania genotoksyczności pacjentkom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki irynotekanu (patrz punkt 4.4).

Ze względu na możliwość występowania genotoksyczności należy doradzić pacjentom płci męskiej mającym partnerki w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki irynotekanu (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Dane dotyczące stosowania irynotekanu u kobiet w ciąży są ograniczone. Wykazano, że irynotekan ma działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt (patrz punkt 5.3). Dlatego też, w oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania irynotekanu, nie należy stosować irynotekanu w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny rozpoczynać leczenia irynotekaniem do momentu wykluczenia ciąży. Należy unikać ciąży, jeśli którykolwiek z partnerów otrzymuje irynotekan.

Karmienie piersią

Dostępne dane są ograniczone, ale sugerują, że irynotekan i jego metabolit przenikają do mleka ludzkiego. W związku z tym, ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy przerwać karmienie piersią w okresie leczenia irynotekaniem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano niekorzystny wpływ irynotekanu na płodność potomstwa (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem przyjmowania irynotekanu można rozważyć udzielenie pacjentom porady w zakresie zachowania gamet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Irinotecan Eugia wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o możliwości zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania irynotekanu oraz doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w razie wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

BADANIA KLINICZNE

Dane dotyczące działań niepożądanych zostały obszernie zebrane z badań nad przerzutowym rakiem jelita grubego; częstości przedstawiono poniżej. Oczekuje się, że działania niepożądane w innych wskazaniach będą podobne do tych występujących w przypadku raka jelita grubego.

Najczęściej występujące działania niepożądane ($\geq 1/10$) ograniczające dawkę irynotekanu to późna 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 był stosowany w monoterapii, czy w terapii skojarzonej.

Bardzo często obserwowano ciężką, przemijającą postać ostrego zespołu cholinergicznego. Główne objawy to wczesna biegunka oraz ból brzucha, pocenie się, zwężenie źrenic i zwiększone ślinienie występujące w trakcie podawania irynotekanu lub w ciągu 24 godzin po jego podaniu. 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 irynotecan w zalecanej dawce 350 mg/m² 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zgłaszane po podaniu irynotekanu w monoterapii (350 mg/m² pc. w schemacie co 3 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
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
Zaburzenia 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 aminotransferaz (AlAT i AspAT)
	Często	Zwiększone stężenie bilirubiny
	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 wlewie 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 1 000 komórek/mm³, w tym w 7,6% liczba neutrofilów wynosiła < 500 komórek/mm³.

Całkowity powrót do stanu wyjściowego następował zazwyczaj do dnia 22.

Gorączka z ciężką neutropenią była zgłaszana u 6,2% pacjentów w 1,7% cykli.

Epizody infekcji wystąpiły u około 10,3% pacjentów (2,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 5,3% 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).

Małopłytkowość (< 100 000 komórek/mm³) była obserwowana u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli z 0,9% z liczbą płytek krwi ≤ 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 zakażenia 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 aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej lub stężenia 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. Przy stosowaniu irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem dodatkowo opisywane działania niepożądane były działaniami, których należało się spodziewać po cetuksymabie (takie jak wysypka trądzikowa, 88%). W związku z tym, w przypadku skojarzonego stosowania irynotekanu i cetuksymabu, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego cetuksymabu.

Do działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem, oprócz obserwowanych podczas monoterapii kapecytabiną (lub zgłaszanych częściej niż podczas stosowania samej kapecytabiny) należą: *Bardzo często (działania niepożądane wszystkich stopni)*: zakrzepica/zator; *Często (działania niepożądane wszystkich stopni)*: reakcja nadwrażliwości, niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego; *Często (działania niepożądane stopnia 3. i 4.)*: gorączka neutropeniczna. Pełna informacja na temat działań niepożądanych kapecytabiny znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Do działań niepożądanych 3. i 4. stopnia opisywanych u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, oprócz obserwowanych podczas monoterapii bewacyzumabem lub zgłaszanych częściej niż podczas monoterapii kapecytabiną, należą: *Często (działania niepożądane stopnia 3. i 4.)*: neutropenia, zakrzepica/zator, nadciśnienie tętnicze i niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego. Pełna informacja na temat działań niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu znajduje się w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

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 irynotekan/5FU/FA w bolusie. Dodatkowe informacje dotyczące działań niepożądanych skojarzenia irynotekanu z bewacyzumabem można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

W badaniach prowadzonych w raku jelita grubego z przerzutami, irynotekan był podawany w skojarzeniu z 5-FU i FA.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych występujące bardzo często to działania niepożądane stopnia 3. i 4. NCI, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu; dotyczyły one 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	Zakażenie
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 neutrofilów < 500 komórek/mm³) u 9,8% pacjentów. Z możliwych do oceny cykli, w 67,3% liczba neutrofilów wynosiła poniżej 1 000 komórek/mm³, w tym w 2,7% liczba neutrofilów wynosiła poniżej 500 komórek/mm³. W ciągu 7-8 dni następował całkowity powrót do stanu wyjściowego.

Gorączka z ciężką neutropenią była zgłaszana u 3,4% pacjentów w 0,9% cykli.

Zakażenia 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 zakażenia 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.) SGPT, SGOT, 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 zgłaszano w badaniach klinicznych irynotekanu: ból, posocznica, zaburzenia odżywienia, kandydoza przewodu pokarmowego, hipomagnezemia, wysypka, objawy skórne, nieprawidłowy chód, dezorientacja, ból głowy, omdlenie, zaczerwienienie, bradykardia, zakażenie dróg moczowych, ból piersi, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy (GGTP), 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 dolnych kończyn, zator tętnicy płucnej, zapalenie zakrzepowe żył, zakrzepica i nagła śmierć) (patrz punkt 4.4).

Monitorowanie po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	• rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, jeden z przypadków został udokumentowany bakteriologicznie (<i>Clostridium difficile</i>) • posocznica • zakażenia grzybicze* • zakażenia wirusowe†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	• obwodowa małopłytkowość z przeciwciałami skierowanymi przeciwko płytkom krwi
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	• odwodnienie (z powodu biegunki i wymiotów) • hipowolemia
Zaburzenia układu immunologicznego	• reakcje nadwrażliwości • reakcje anafilaktyczne • przemijające zaburzenia mowy, w niektórych przypadkach związane z zespołem cholinergicznym obserwowanym podczas lub w krótkim okresie po infuzji irynotekanu
Zaburzenia układu nerwowego	• 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	• nadciśnienie tętnicze (podczas lub po infuzji) • zapaść krążeniowa‡
Zaburzenia naczyniowe	• niedociśnienie tętnicze‡

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	• 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	• niedrożność jelit • niedrożność jelit: zgłaszano również przypadki niedrożności jelit bez uprzedniego zapalenia jelita grubego • okrężnica olbrzymia • krwotok z przewodu pokarmowego • zapalenie jelita grubego; w niektórych przypadkach powikłane owrzodzeniem, krwawieniem, niedrożnością jelit lub zakażeniem • zapalenie kątnicy • niedokrwienne zapalenie jelita grubego • wrzodziejące zapalenie jelita grubego • zwiększona aktywność enzymów trzustki przebiegająca z objawami i bez objawów • perforacja jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	• stłuszczeniowe zapalenie wątroby • stłuszczenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	• reakcje skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	• skurcze
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	• zaburzenia czynności nerek i ostra niewydolność nerek u pacjentów zakażonych i (lub) u pacjentów z niedoborem płynów spowodowanym przez toksyny w przewodzie pokarmowym[‡] • niewydolność nerek[‡]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	• reakcje w miejscu wlewu
Badania diagnostyczne	• zwiększenie aktywności amylazy • zwiększenie aktywności lipazy • hipokaliemia • hiponatremia przeważnie w przebiegu biegunki i wymiotów • zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (tj. AspAT i AlAT), w przypadku braku postępujących przerzutów do wątroby były bardzo rzadko zgłaszane
* na przykład. Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>, aspergiloza oskrzelowo-płucna, drożdżak układowy. † na przykład. Półpasiec, grypa, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus cytomegalii. ‡ U pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami lub sepsą, obserwowano rzadkie przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności krążenia.	

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, 02-22 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu po podaniu dawek do około dwóch razy większych niż zalecana dawka terapeutyczna, które może zakończyć się zgonem. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka.

Leczenie

Nie jest znana odtrutka na irynotekan. Należy rozpocząć leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania odwodnieniu w wyniku biegunki oraz leczyć powikłania związane z zakażeniami.

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 lekiem przeciwnowotworowym, wybiórczo hamującym aktywność topoizomerazy I DNA. W większości tkanek irynotekan jest metabolizowany przez karboksyesterazę do SN-38, który w porównaniu z irynotekaniem wykazuje większą aktywność w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I oraz większą cytotoksyczność w stosunku do linii komórek nowotworowych mysich i ludzkich. Hamowanie aktywności topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 powoduje uszkodzenia pojedynczej nici DNA, które blokują widelki replikacyjne DNA i odpowiadają za działanie cytotoksyczne. Działanie cytotoksyczne zależało od czasu i było wybiórcze wobec fazy S.

W warunkach *in vitro* irynotekan i SN-38 nie były rozpoznawane w istotnym stopniu przez glikoproteinę P MDR i wykazywały działanie cytotoksyczne na linie komórkowe odporne na doksorubicynę i winblastynę.

Ponadto irynotekan wykazuje *in vivo* szeroki zakres aktywności przeciwnowotworowej w modelach doświadczalnych guzów u myszy (gruczolakorak przewodu trzustkowego P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki jelita grubego C38 i C51) oraz ksenotransplantach ludzkich (gruczolakorak jelita grubego Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan jest również aktywny w nowotworach wykazujących ekspresję glikoproteiny P MDR (białaczka P388 oporna na winkrystynę i doksorubicynę).

Oprócz aktywności przeciwnowotworowej, najbardziej istotnym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie acetylocholinesterazy.

Dane kliniczne

Terapia skojarzona w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego z przerzutami

Leczenie skojarzone z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem

Przeprowadzono badanie III fazy u 385 nieleczonych uprzednio pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których stosowano leczenie zgodnie ze schematem dawkowania co dwa tygodnie (patrz punkt 4.2) lub raz w tygodniu. W każdym schemacie dawkowania co dwa tygodnie, po podaniu irynotekanu w dawce 180 mg/m² pc. raz na dwa tygodnie, w 1. dniu podaje się wlew dożylny z kwasu folinowego (200 mg/m² pc. dożylnie w ciągu 2 godzin) i 5-fluorouracyl (400 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, a następnie 600 mg/m² pc. w trwającej 22 godziny infuzji dożylnej). W 2. dniu podaje się ponownie kwas folinowy i 5-fluorouracyl według tego samego schematu dawkowania. W schemacie cotygodniowym, po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m² pc. podaje się kwas folinowy w infuzji (500 mg/m² pc. dożylnie przez 2 godziny), a następnie 5-fluorouracyl (2300 mg/m² pc. w 24-godzinnej infuzji dożylnej) przez 6 tygodni.

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego z zastosowaniem wyżej opisanych dwóch schematów dawkowania, skuteczność irynotekanu oceniano u 198 leczonych pacjentów:

	Leczenie skojarzone (oba schematy dawkowania) (n = 198)		Schemat dawkowania raz w tygodniu (n = 50)		Schemat dawkowania raz na dwa tygodnie (n = 148)	
	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan +5FU/FA	5FU/FA
Odpowiedź (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Wartość p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediana czasu do progresji (miesiące)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Wartość p	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Wartość 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
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

NZ: nieznamiennie

*: analiza populacji zgodnie z protokołem badania

W schemacie dawkowania raz w tygodniu częstość występowania przypadków ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 25,6% u pacjentów leczonych 5FU/FA w monoterapii. Częstość ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów < 500 komórek/mm³) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 2,4% u pacjentów leczonych 5FU/FA w monoterapii.

Ponadto w grupie, u której stosowano leczenie skojarzone z irynotekaniem, mediana czasu do trwałego pogorszenia stanu czynnościowego pacjenta była znacząco większa niż w grupie leczonej samym 5FU/FA ($p = 0,046$).

W omawianym badaniu III fazy jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Czas do trwałego pogorszenia stanu pacjenta był konsekwentnie dłuższy w grupach otrzymujących irynotekan. Przebieg zmian w skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (Global Health Status/Quality of Life) był nieco lepszy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone z irynotekaniem. Wprawdzie różnica ta nie była znamienna, pokazuje jednak, że w leczeniu skojarzonym z irynotekaniem można uzyskać skuteczność kliniczną bez zmian jakości życia.

Leczenie skojarzone z bewacyzumabem:

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślełą próbą i aktywną kontrolą oceniano zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z irynotekaniem/5FU/FA, jako leczenia pierwszego rzutu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dołączenie bewacyzumabu do leczenia skojarzonego o składzie irynotekan/5FU/FA spowodowało statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Korzyść kliniczną, mierzoną jako całkowity czas przeżycia, zaobserwowano we wszystkich zdefiniowanych wstępnie podgrupach pacjentów (w tym również w zależności od wieku, płci, stopień sprawności, lokalizacji guza pierwotnego, liczby zajętych narządów i czasu trwania przerzutów). Patrz także Charakterystyka Produktu Leczniczego bewacyzumabu. Podsumowanie wyników oceny skuteczności w badaniu AVF2107g zostało przedstawione w poniższej tabeli.

	AVF2107g	
	Ramię 1 Irynotekan/5FU/FA + placebo	Ramię 2 Irynotekan/5FU/FA + Avastin ^a
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana czasu (miesiące)	15,6	20,3
95% Przedział ufności	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Ryzyko względne ^b		0,660
Wartość p		0.00004
Czas przeżycia bez progresji		
Mediana czasu (miesiące)	6,2	10,6
Ryzyko względne		0,54
Wartość p		< 0,0001
Całkowity wskaźnik odpowiedzi		
Odsetek (%)	34,8	44,8
95% Przedział ufności	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Wartość p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi		

Mediana czasu (miesiące)	7,1	10,4
25–75 percentyl (miesiące)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie.

^b W stosunku do ramienia kontrolnego.

Leczenie skojarzone z cetuksymabem

EMR 62 202 - 013: W tym randomizowanym badaniu u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia w tym wskazaniu, porównywano skojarzoną terapię cetuksymabem i irynotekanem plus 5-FU/FA w infuzji (n = 599) do samej chemioterapii (n = 599). Odsetek pacjentów z guzami bez mutacji genu KRAS w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena genu KRAS, wynosił 64%.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu podsumowano w tabeli niżej:

	Populacja ogólna		Populacja bez mutacji KRAS	
Zmienna/statystyka	Cetuksymab plus FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cetuksymab plus FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
ORR				
% (95% CI)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
Wartość p	0,0038		0,0025	
PFS				
Wskaźnik ryzyka (95% CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
Wartość p	0,0479		0,0167	

CI = przedział ufności, FOLFIRI = irynotekan plus 5-FU/FA w infuzji, ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi (pacjenci, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź), PFS = czas przeżycia bez progresji

Leczenie skojarzone z kapecytabiną

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m² pc. przez 2 tygodnie w cyklach trzytygodniowych w skojarzeniu z irynotekanem, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Ośmiuset dwudziestu pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego (n = 410) lub do ramienia z zastosowaniem leczenia skojarzonego (n = 410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszej linii (1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugiej linii (350 mg/m² pc. pierwszego dnia) oraz w trzeciej linii skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: kapecytabina w pierwszej linii (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekanem (250 mg/m² pc. pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugiej linii (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. pierwszego dnia). Wszystkie cykle terapeutyczne podawano w odstępach 3 tygodni. W pierwszej linii leczenia mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*, ITT) wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI 5,1-6,2 miesiąca) w przypadku monoterapii kapecytabiną oraz 7,8 miesiąca (95% CI 7,0-8,3 miesiąca) w przypadku terapii schematem XELIRI (p = 0,0002).

Dane z analizy przejściowej wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KKK0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² pc. przez 2 tygodnie w cyklach co 3 tygodnie, w skojarzeniu z irynotekanem i bewacyzumabem, w

leczeniu pierwszej linii pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Stu piętnastu pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowa przerwa), irynotekan (200 mg/m² pc. w 30-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie); 118 pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowa przerwa), oksaliplatyna (130 mg/m² pc. jako 2-godzinna infuzja pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie). Przeżycie wolne od progresji choroby po 6 miesiącach w populacji ITT wyniosło 80% (XELIRI plus bewacyzumab) vs. 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita i częściowa) wyniósł 45% (XELOX plus bewacyzumab) vs. 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

Monoterapia w leczeniu drugiej linii raka jelita grubego z przerzutami:

Badania kliniczne II/III fazy przeprowadzono według schematu dawkowania w odstępach trzytygodniowych u ponad 980 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których wcześniejsze leczenie 5-fluorouracylem zakończyło się niepowodzeniem. Skuteczność irynotekanu oceniano u 765 pacjentów z udokumentowaną progresją choroby w trakcie stosowania 5-fluorouracylu w chwili przyjęcia do badania.

	Faza III					
	Irynotekan a leczenie podtrzymujące			Irynotekan a 5FU		
	Irynotekan n = 183	Leczenie podtrzymujące n = 90	Wartość p	Irynotekan n = 127	5FU n = 129	Wartość p
Czas przeżycia bez progresji po 6 miesiącach (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p = 0,03
Czas przeżycia po 12 miesiącach (%)	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

NA: nie dotyczy

*: Różnica znamionna statystycznie

W badaniach II fazy przeprowadzonych u 455 pacjentów z zastosowaniem schematu dawkowania co trzy tygodnie wskaźnik przeżycia bez progresji po 6 miesiącach wynosił 30%, a mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 18 miesięcy.

Ponadto przeprowadzono nieporównawcze badania II fazy z udziałem 304 pacjentów leczonych według schematu dawkowania raz w tygodniu dawką 125 mg/m² pc., podawaną w 90-minutowej infuzji dożylniej przez 4 kolejne tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy. W badaniach tych mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia wynosiła 10 miesięcy. W grupie 193 pacjentów leczonych według cotygodniowego schematu dawkowania, z dawką początkową 125 mg/m² pc., profil bezpieczeństwa był porównywalny do schematu dawkowania co trzy tygodnie. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych wodnistych stolców wynosiła 11 dni.

Leczenie skojarzone z cetuksymabem po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej z irynotekaniem:

Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabem z irynotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Leczenie skojarzone zastosowano ogółem u 356 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami wykazującym ekspresję EGFR, u których stwierdzono ostatnio niepowodzenie cytotoksycznej chemioterapii z irynotekaniem i których sprawność oceniono na minimum 60 punktów w skali Karnofsky'ego (przy czym u większości pacjentów tej grupy wynik był ≥ 80).

EMR 62 202-007: w tym randomizowanym badaniu porównywano leczenie skojarzone cetuksymabem z irynotekaniem (218 pacjentów) do cetuksymabu stosowanego w monoterapii (111 pacjentów).

IMCL CP02-9923: w otwartym badaniu z pojedynczym ramieniem oceniano leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Dane dotyczące skuteczności w tych badaniach zostały podsumowane 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
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cetuksymab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

CI = przedział ufności, DCR = wskaźnik kontroli choroby: pacjenci wykazujący całkowitą lub częściową odpowiedź, lub stabilizację przebiegu choroby przez co najmniej 6 tygodni, ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi (pacjenci, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź), OS = całkowity czas przeżycia, PFS = czas przeżycia bez progresji.

Skuteczność leczenia skojarzonego z zastosowaniem cetuksymabu z irynotekaniem była większa niż cetuksymabu stosowanego w monoterapii w odniesieniu do takich parametrów oceny, jak ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi), DCR (wskaźnik kontroli choroby) i PFS (czas przeżycia bez progresji). W randomizowanym badaniu nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite (wskaźnik ryzyka 0,91, $p = 0,48$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pod koniec infuzji w zalecanej dawce 350 mg/m² pc. średnie maksymalne stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu wynosiły odpowiednio 7,7 µg/mL i 56 ng/mL, a średnia powierzchnia pod krzywą (AUC) wartości wynosiły odpowiednio 34 µg h/mL i 451 ng h/mL. W przypadku SN-38 na ogół obserwuje się dużą międzyosobniczą zmienność parametrów farmakokinetycznych.

Dystrybucja

U 60 pacjentów w trakcie badań I fazy stosowano następujący schemat dawkowania: dawki od 100 do 750 mg/m² pc. podawane w 30-minutowych wlewach dożylnych, powtarzanych co trzy tygodnie, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (Vss) wynosiła 157 L/m² pc.

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

Metabolizm

Badania rozkładu masy i badania metabolizmu z użyciem irynotekanu znakowanego ¹⁴C wykazały, że ponad 50% podanej dożylnie dawki wydalane jest w postaci niezmienionej, z czego 33% z kałem głównie przez żółć, a 22% w moczu.

Wykazano istnienie dwóch szlaków metabolicznych, z których każdy dotyczy co najmniej 12% dawki:

- hydroliza przez karboksyloesterazę do czynnego metabolitu SN-38. Związek ten jest wydalany głównie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym, a następnie wydalany z żółcią i przez nerki (mniej niż 0,5% dawki irynotekanu). Glukuronid SN-38 jest prawdopodobnie hydrolizowany następnie w jelitach.
- procesy utleniania przy udziale enzymów 3A cytochromu P450, prowadzące do otwarcia zewnętrznego pierścienia piperydyny i powstania pochodnej kwasu aminowalerianowego (ang. *aminopentanoic acid derivative*, APC) i pochodnej pierwszorzędowej aminy (NPC), patrz punkt 4.5.

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

Eliminacja

W badaniu I fazy z udziałem 60 pacjentów, u których stosowano 30-minutowy wlew dożylny od 100 do 750 mg/m² co trzy tygodnie, irynotekan wykazywał dwufazowy lub trójfazowy profil eliminacji. Średni klirens osocza wynosił 15 L/h/m². Średni okres półtrwania w osoczu pierwszej fazy modelu trójfazowego wynosił 12 minut, drugiej fazy 2,5 godziny, a okres półtrwania fazy końcowej 14,2 godziny. SN-38 wykazywał dwufazowy profil eliminacji ze średnim okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym 13,8 godziny.

Klirens irynotekanu jest zmniejszony o około 40% u pacjentów z bilirubinemią od 1,5 do 3 razy przekraczającą górną granicę normy. U tych pacjentów dawka 200 mg/m² pc. irynotekanu prowadzi do ekspozycji na lek w osoczu porównywalnej z obserwowaną przy 350 mg/m² pc. u pacjentów z nowotworem i prawidłowymi parametrami wątroby.

Liniiowość/nieliniiowość

Analiza farmakokinetyki populacyjnej irynotekanu została przeprowadzona u 148 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, leczonych różnymi schematami i w różnych dawkach w badaniach II fazy. Parametry farmakokinetyczne oszacowane w modelu trójkompartimentowym były podobne do tych obserwowanych w badaniach I fazy. Wszystkie badania wykazały, że ekspozycja na irynotekan (CPT-11) i SN-38 wzrasta proporcjonalnie do podanej dawki CPT-11; ich farmakokinetyka jest niezależna od liczby poprzednich cykli i schematu podawania.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne

Intensywność głównych działań toksycznych występujących w przypadku irynotekanu (np. leukoneutropenia i biegunka) jest związana z ekspozycją (AUC) na lek macierzysty i metabolit SN-38. Zaobserwowano istotne korelacje między toksycznością hematologiczną (zmniejszenie liczby białych krwinek i neutrofili w nadir) lub nasileniem biegunki a wartościami AUC irynotekanu i metabolitu SN-38 w monoterapii.

Pacjenci z obniżoną aktywnością UGT1A1

Urydynodifosforano-glukuronozylotransferaza 1A1 (UGT1A1) bierze udział w metabolicznej dezaktywacji SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu, do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-

38G). Gen UGT1A1 jest wysoce polimorficzny, co skutkuje zmiennymi zdolnościami metabolicznymi u osobników. Jedną ze specyficznych odmian genu UGT1A1 obejmuje polimorfizm w regionie promotora znany jako wariant UGT1A1*28. Ten wariant i inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 (takie jak zespół Criglera-Najjara i Gilberta) są związane ze zmniejszoną aktywnością tego enzymu.

Pacjenci, którzy słabo metabolizują UGT1A1 (np. homozygotyczni dla wariantów UGT1A1*28 lub *6) w wyniku akumulacji SN-38 po podaniu irynotekanu są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych, takich jak neutropenia i biegunka. Według danych z kilku metaanaliz ryzyko jest wyższe u pacjentów otrzymujących irynotekan w dawkach > 180 mg/m² (patrz punkt 4.4).

W celu identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia ciężkiej neutropenii i biegunki można zastosować genotypowanie UGT1A1. Homozygotyczny UGT1A1*28 występuje z częstością 8-20% w populacji europejskiej, afrykańskiej, bliskowschodniej i latynoskiej. Wariant *6 jest prawie nieobecny w tych populacjach. W populacji Azji Wschodniej częstość *28/*28 wynosi około 1-4%, 3-8% dla *6/*28 i 2-6% dla *6/*6. W populacji Azji Środkowej i Południowej częstość *28/*28 wynosi około 17%, 4% dla *6/*28 i 0,2% dla *6/*6.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie mutagenne irynotekanu i SN-38 wykazano *in vitro* w teście aberracji chromosomów w komórkach jajnika chomika chińskiego oraz *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Nie wykazano działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano raz w tygodniu przez 13 tygodni lek w maksymalnej dawce 150 mg/m² pc. (co stanowi mniej niż połowę zalecanej dawki dla ludzi), w ciągu 91 tygodni od zakończenia podawania irynotekanu nie stwierdzono obecności guzów będących następstwem leczenia.

Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki i podaniu wielokrotnym prowadzono na myszach, szczurach i psach. Najistotniejsze działania toksyczne obserwowano w układzie krwiotwórczym i limfatycznym. U psów odnotowano opóźnioną biegunkę z atrofią i ogniskową martwicą błon śluzowych jelit, a także wyłysienie.

Nasilenie tych działań było zależne od podanej dawki i przemijające.

Reprodukcja

Irynotekan wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach mniejszych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi. U szczurów szczenięta urodzone przez leczone zwierzęta z nieprawidłowościami zewnętrznymi wykazywały spadek płodności. Nie zaobserwowano tego u zdrowych morfologicznie szczeniąt. U ciężarnych szczurów zaobserwowano zmniejszenie masy łożyska, a u potomstwa zmniejszenie żywotności płodów i wzrost zaburzeń behawioralnych

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E 420)

Kwas mlekowy

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6 (patrz także punkt 4.2).

6.3 Okres ważności

Okres ważności nieotwartych fiolek wynosi 3 lata.

Roztwór irynotekanu jest stabilny fizycznie i chemicznie z roztworami do infuzji (0,9% (w/v) roztworem chlorku sodu i 5% (w/v) roztworem glukozy) przez okres do 28 dni, jeśli jest przechowywany w pojemnikach LDPE w temperaturze 5°C lub 30°C i chroniony przed światłem. Po ekspozycji na światło wykazano stabilność fizykochemiczną do 3 dni.

Zaleca się jednak, aby w celu zmniejszenia zagrożenia mikrobiologicznego, roztwory do infuzji były przygotowywane bezpośrednio przed użyciem, a infuzję rozpoczynać tak szybko, jak to możliwe po przygotowaniu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i nie powinien on trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Fiolki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńczonego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2 mL

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji znajduje się w fiolce ze szkła oranżowego typu I, zamkniętej szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z czerwonym dyskiem z PP.

5 mL

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji znajduje się w fiolce ze szkła oranżowego typu I, zamkniętej szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z błękitnym dyskiem z PP.

15 mL

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji znajduje się w fiolce ze szkła oranżowego typu I, zamkniętej szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z błękitnym dyskiem z PP.

25 mL

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji znajduje się w fiolce ze szkła oranżowego typu I, zamkniętej szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z błękitnym dyskiem z PP.

Produkt leczniczy Irinotecan Eugia, 20 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostępny w opakowaniach 40 mg/2 mL, 100 mg/5 mL, 300 mg/15 mL i 500 mg/25 mL w opakowaniach zawierających pojedynczą fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnowotworowych, produkt leczniczy Irinotecan Eugia należy przygotowywać i obchodzić się z nim ostrożnie. Należy stosować komorę laminarną i nosić

rękawice ochronne oraz fartuch ochronny. Jeśli nie ma dostępnej komory ochronnej, należy użyć osłony na usta i gogli.

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

Przygotowanie do podania w infuzji dożylniej:

Podobnie jak w przypadku innych leków do wstrzykiwań, roztwór irynotekanu należy przygotować w warunkach aseptycznych (patrz punkt 6.3).

W przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek osadu w fiolkach lub po rozcieńczeniu, produkt należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami dotyczącymi produktów cytotoksycznych.

Aseptycznie pobrać wymaganą ilość roztworu irynotekanu z fiolki kalibrowaną strzykawką i wstrzyknąć do 250 mL worka lub butelki infuzyjnej zawierającej 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy. Infuzję należy następnie dokładnie wymieszać, ręcznie obracając.

Usuwanie:

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszystkie materiały użyte do rozcieńczenia i podania należy usunąć zgodnie ze standardowymi procedurami szpitalnymi dotyczącymi produktów cytotoksycznych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eugia Pharma (Malta) Ltd.
Vault 14, level 2
Valetta Waterfront
Floriana, FRN1914
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27410

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2022-10-24

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2024-05-09