

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego, co odpowiada 17,33 mg irynotekanu.

2 ml fiolka zawiera 40 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (40 mg/2 ml)

5 ml fiolka zawiera 100 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (100 mg/5 ml)

15 ml fiolka zawiera 300 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (300 mg/15 ml)

25 ml fiolka zawiera 500 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (500 mg/25 ml)

50 ml fiolka zawiera 1000 mg irynotekanu chlorowodorku trójwodnego (1000 mg/50 ml)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 ml zawiera 45 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty, białozółty roztwór bez widocznych cząstek, o wartości pH w zakresie od 3,0 do 3,8 i osmolalności od 270 do 330 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu zaawansowanego stadium choroby,
- w monoterapii u pacjentów, u których ustalony schemat terapeutyczny z 5-fluorouracylem zakończył się niepowodzeniem.

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

Irinotecan Accord w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Irinotecan Accord w skojarzeniu z kapecytabiną i bewacyzumabem (lub bez niego) jest wskazany do stosowania jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Do stosowania wyłącznie u osób dorosłych. Roztwór irynotekanu należy podawać w infuzji do żyły obwodowej lub głównej.

Zalecane dawkowanie

Monoterapia (u wcześniej leczonych pacjentów)

Zalecana dawka produktu Irinotecan Accord to 350 mg/m²pc., podawana w infuzji dożylniej, trwającej od 30 do 90 minut, co trzy tygodnie (patrz punkty 4.4 i 6.6).

Leczenie skojarzone (u wcześniej nieleczonych pacjentów)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Irinotecan Accord w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) zostały ocenione w następującym schemacie dawkowania (patrz punkt 5.1).

- Irinotecan Accord z 5FU/FA co 2 tygodnie

Zalecana dawka produktu Irinotecan Accord to 180 mg/m²pc., podawana co 2 tygodnie w infuzji dożylniej, trwającej od 30 do 90 minut, po zakończeniu której podaje się w infuzji kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Informacje na temat dawkowania i sposobu jednoczesnego podawania cetuksymabu zamieszczono w drukach informacyjnych dla tego produktu.

Zwykle podaje się taką samą dawkę irynotekanu, jaka była stosowana w ostatnich cyklach wcześniejszego leczenia z zastosowaniem irynotekanu. Irynotekanu nie wolno podawać wcześniej niż godzinę po zakończeniu wlewu cetuksymabu.

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

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

Modyfikacje dawkowania

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

Na początku kolejnego kursu leczenia należy zmniejszyć dawkę produktu Irinotecan Accord i 5FU (jeśli to wskazane) 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 zastosowanym leczeniem.

W przypadku wystąpienia wymienionych niżej działań niepożądanych, dawkę produktu Irinotecan Accord i (lub) 5FU (jeśli jest stosowany) należy zmniejszyć o 15 do 20%:

- objawy toksyczności hematologicznej [neutropenia 4 stopnia, gorączka neutropeniczna (neutropenia stopnia 3 do 4 i gorączka stopnia 2 do 4), małopłytkowość i leukopenia (stopnia 4)],
- objawy toksyczności niehematologicznej (stopnia 3 do 4).

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

Informacje na temat sposobów postępowania jakie należy podjąć w przypadku działań niepożądanych bewacyzumabu zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla bewacyzumabu.

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

Czas trwania leczenia

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Monoterapia: U pacjentów w stanie ogólnym ≤ 2 wg klasyfikacji WHO parametrem określającym dawkę początkową produktu Irinotecan Accord powinno być stężenie bilirubiny we krwi (do 3 razy większe od górnej granicy normy - GGN). U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50%, klirens irynotekanu jest zmniejszony (patrz punkt 5.2), w związku z czym wzrasta ryzyko wystąpienia objawów hepatotoksyczności. W związku z tym, w tej populacji pacjentów należy co tydzień kontrolować morfologię krwi obwodowej.

- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny nie przekracza 1,5 razy wartość górnej granicy normy, zalecana dawka produktu Irinotecan Accord wynosi 350 mg/m² pc.
- U pacjentów u których stężenie bilirubiny wynosi od 1,5 do 3 razy wartości górnej granicy normy, zalecana dawka produktu Irinotecan Accord wynosi 200 mg/m² pc.
- U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest większe niż 3 razy wartość górnej granicy normy, nie należy stosować produktu Irinotecan Accord (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczonych produktem Irinotecan Accord w skojarzeniu z innymi lekami.

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

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie przeprowadzono swoistych badań farmakokinetyki. W tej populacji dawkę należy jednak ustalać ostrożnie ze względu na zwiększoną częstość pogorszenia czynności biologicznych. Populacja ta wymaga bardziej intensywnego nadzoru (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

Irinotecan, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest lekiem cytotoksycznym. Informacje na temat rozcieńczania oraz specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania: patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Przewlekła choroba zapalna jelit i (lub) niedrożność jelit (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Okres karmienia piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Stężenie bilirubiny > 3 razy górna granicy normy (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan ogólny pacjenta wg klasyfikacji WHO > 2.
- Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca zwyczajnego (patrz punkt 4.5).
- Żywe, atenuowane szczepionki (patrz punkt 4.5).

Informacje na temat dodatkowych przeciwwskazań dotyczących stosowania cetuksymabu, bewacyzumabu lub kapecytabiny zamieszczono w drukach informacyjnych dotyczących tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Irinotecan Accord należy stosować wyłącznie w placówkach wyspecjalizowanych w stosowaniu leków cytostatycznych. Podawanie leku powinien nadzorować wyłącznie lekarz posiadający odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia chemioterapii przeciwnowotworowej.

Ze względu na rodzaj i częstość działań niepożądanych, Irinotecan Accord można przepisywać w wymienionych poniżej przypadkach, wyłącznie po rozważeniu spodziewanych korzyści i możliwego ryzyka, związanych z terapią:

- U pacjentów z dużym ryzykiem, szczególnie u pacjentów w stanie ogólnym w stopniu 2 wg klasyfikacji WHO.
- W nielicznych przypadkach, kiedy pacjent nie będzie w stanie stosować się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (konieczność natychmiastowego rozpoczęcia i długotrwałego kontynuowania leczenia przeciwbiegunkowego połączonego z przyjmowaniem dużych ilości płynów w momencie wystąpienia opóźnionej biegunki). U tych pacjentów zaleca się ścisły nadzór szpitalny.

Jeśli Irinotecan Accord jest stosowany w monoterapii, zwykle jest zlecany w schemacie dawkowania co 3 tygodnie. Można jednak rozważyć zastosowanie schematu dawkowania co tydzień (patrz punkt 5.1) u pacjentów wymagających ściślejszej obserwacji lub szczególnie zagrożonych ciężką neutropenią.

Opóźniona biegunka

Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia opóźnionej biegunki, która może wystąpić po upływie 24 godziny po podaniu produktu Irinotecan Accord lub w dowolnym momencie przed kolejnym cyklem leczenia. Kiedy produkt leczniczy stosowany jest w monoterapii, mediana czasu wystąpienia pierwszego płynnego stolca wynosiła 5 dni po podaniu produktu Irinotecan Accord. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu pierwszego płynnego stolca

i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Pacjenci narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia biegunki to pacjenci uprzednio poddawani radioterapii jamy brzusznej i (lub) miednicy, pacjenci z hiperleukocytozą w momencie rozpoczęcia leczenia, pacjenci w stanie ogólnym ≥ 2 wg klasyfikacji WHO oraz kobiety. Jeśli nie podejmie się odpowiedniego leczenia, biegunka może zagrażać życiu, szczególnie w przypadku współistnienia neutropenii.

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

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

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

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

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

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

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

Hematologia

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

Podczas leczenia produktem Irinotecan Accord zaleca się cotygodniowe kontrolowanie morfologii krwi obwodowej. Pacjentów należy poinformować o ryzyku wystąpienia neutropenii i o znaczeniu gorączki. Gorączkę neutropeniczną (temperatura $> 38^\circ\text{C}$ i liczba neutrofilii $\leq 1000/\text{mm}^3$) należy leczyć w trybie pilnym w szpitalu, podając dożylnie antybiotyki o szerokim spektrum działania.

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie 1,5 - 3 razy powyżej górnej granicy normy należy co tydzień kontrolować morfologię krwi obwodowej ze względu na zmniejszony klirens irynotekanu (patrz punkt 5.2) i zwiększone ryzyko wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej w tej populacji pacjentów. Produktu Irinotecan Accord nie należy podawać pacjentom, u których stężenie bilirubiny przekracza 3 razy górną granicę normy (patrz punkt 4.3).

Nudności i wymioty

Przed każdym podaniem produktu Irinotecan Accord zaleca się profilaktyczne podawanie leków przeciwwymiotnych. Nudności i wymioty są często obserwowane. Pacjenci, u których wystąpiły wymioty z towarzyszącą opóźnioną biegunką, powinni być niezwłocznie hospitalizowani w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Ostry zespół cholinergiczny

W przypadku wystąpienia ostrego zespołu cholinergicznego (określanego, jako wystąpienie wczesnej biegunki i innych objawów podmiotowych i przedmiotowych, takich jak nasilone pocenie, bolesne skurcze brzucha, zwężenie źrenic i nadmierne wydzielanie śliny) należy podać siarczan atropiny (w dawce 0,25 mg podskórnie), o ile nie istnieją przeciwwskazania kliniczne (patrz punkt 4.8).

Objawy te mogą być obserwowane podczas lub krótko po infuzji irynotekanu i są uważane za związane z aktywnością antycholinesterazową związku macierzystego irynotekanu; uważa się, że występują częściej w przypadku stosowania większych dawek irynotekanu.

U pacjentów chorujących na astmę należy zachować ostrożność. U pacjentów, u których wystąpił ostry i ciężki zespół cholinergiczny, przy podaniu kolejnych dawek produktu Irinotecan Accord zaleca się profilaktyczne podawanie siarczanu atropiny.

Zaburzenia układu oddechowego

Podczas leczenia irynotekaniem niezbyt często występuje śródmiąższowa choroba płuc w postaci nacieków płucnych. Śródmiąższowa choroba płuc może prowadzić do zgonu. Czynniki ryzyka śródmiąższowej choroby płuc obejmują stosowanie pneumotoksycznych produktów leczniczych, radioterapię i stosowanie czynników pobudzających wzrost kolonii komórkowych.

Pacjentów, u których występują czynniki ryzyka, należy ściśle obserwować w kierunku objawów ze strony układu oddechowego przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia irynotekaniem.

Wynaczynienie

Choć irynotekan nie jest uważany za lek uszkodzający tkanki, należy zachować ostrożność i nie dopuścić do wynaczynienia leku oraz kontrolować miejsce wkłucia czy nie występują objawy zapalenia. W przypadku wynaczynienia leku, zaleca się przemycie miejsca podania i przyłożenie lodu.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na wzrost częstości występowania pogorszenia funkcji biologicznych, w szczególności czynności wątroby u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność przy ustalaniu dawki produktu Irinotecan Accord w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelit

Pacjentom nie wolno podawać produktu Irinotecan Accord zanim nie ustąpi niedrożność jelit (patrz punkt 4.3).

Czynność nerek

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

Radioterapia

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

Zaburzenia serca

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

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

Zaburzenia naczyniowe

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

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, a 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/m² 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).

Inne

U pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami bądź posocznica, rzadko obserwowano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności krążenia.

Należy unikać stosowania irynotekanu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem) lub induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, apalutamidem), gdyż mogą one zmieniać metabolizm irynotekanu (patrz punkt 4.5).

Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym/ u mężczyzn

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

Ze względu na możliwość genotoksyczności należy doradzić pacjentom 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, należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem Irinotecan Accord (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych:

Ten lek zawiera sorbitol (patrz punkt 2). Sorbitol jest źródłem fruktozy. Pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy (ang. hereditary fructose intolerance, HFI) nie wolno podawać tego leku, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Niemowlęta i małe dzieci (w wieku poniżej 2 lat) mogą jeszcze nie zostać zdiagnozowane w kierunku dziedzicznej nietolerancji fruktozy. Leki (zawierające fruktozę) podawane dożylnie mogą mieć działanie zagrażające życiu u osób z HFI i nie powinny być podawane w tej grupie pacjentów, chyba że istnieje nadrzędna potrzeba kliniczna i nie ma dostępnych alternatywnych metod leczenia.

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie, które 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 irynotecan 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 ziela 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, które 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 irynotecan, SN-38 i glukuronid SN-38 i zmniejszenia działania farmakodynamicznego. Badania wykazały, że jednoczesne podawanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A4 prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotecan, 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, itrakonazol, 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).

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć

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 skojarzenia

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

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczących stosowania irynotekanu u kobiet w ciąży. Wykazano, że irynotekan wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt (patrz punkt 5.3). W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania irynotekanu uznaje się, że irynotekanu nie należy stosować w ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny rozpoczynać leczenia irynotekanem 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 metabolity przenikają do mleka kobiet. W związku z tym, ze względu na możliwość występowania działań niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, podczas leczenia irynotekanem należy przerwać karmienie piersią (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano niepożądany wpływ irynotekanu na płodność potomstwa (patrz punkt 5.3). **Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Irinotecan Accord należy rozważyć zalecenie pacjentom zachowania gamet.**

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Irinotecan Accord 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 okresie 24 godzin po podaniu produktu Irinotecan Accord, a także poradzić im, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku wystąpienia tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

BADANIA KLINICZNE

Dane dotyczące działań niepożądanych zostały zebrane podczas badań nad rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. Częstość występowania została przedstawiona poniżej. Należy oczekiwać, że działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu w innych wskazaniach będą podobne do działań występujących u pacjentów z rakiem jelita grubego.

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

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkowanie. Neutropenia była odwracalna

i nie wykazywała kumulacji. Mediana liczby dni do najmniejszej wartości liczby neutrofilii wynosiła 8 dni, zarówno w przypadku stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami.

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

MONOTERAPIA

Wymienione poniżej działania niepożądane charakteryzujące się możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym z podawaniem irynotekanu stwierdzono u 765 pacjentów przyjmujących irynotekan w zalecanej dawce 350 mg/m² pc. w monoterapii. W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawione są według malejącej ciężkości. Częstość ich występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz częstość nieznana (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekaniem w monoterapii (350 mg/m² pc. co 3 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia, niedokrwistość
	Często	Małopłytkowość, gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układ nerwowy	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha
	Często	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych, gorączka, osłabienie

Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
-----------------------	--------	---

Opis wybranych działań niepożądanych (monoterapia)

Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów stosujących się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia biegunki. Ciężką biegunkę obserwowano w 14% ocenianych cykli leczenia. Mediana czasu pojawienia się pierwszego płynnego stolca wynosiła 5 dni po infuzji irynotekanu.

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

Zaparcia obserwowano u mniej niż 10% pacjentów.

Neutropenia obserwowana była u 78,7 % pacjentów, a u 22,6 % pacjentów była to neutropenia ciężka (liczba neutrofilii <500/mm³). Spośród ocenianych cykli leczenia w 18% liczba neutrofilii spadła do wartości mniejszej niż 1000/mm³, z czego w 7,6% liczba neutrofilii spadła do wartości mniejszej niż 500/mm³. Całkowitą normalizację liczby neutrofilii zwykle uzyskiwano do 22. dnia cyklu.

Gorączkę neutropeniczną stwierdzano u 6,2 % pacjentów (w 1,7 % cykli leczenia).

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

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

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

Ostry zespół cholinergiczny

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

Oslabienie obserwowano u mniej niż 10% pacjentów poddawanych monoterapii. Nie wykazano w sposób jednoznaczny związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem irynotekanu a tymi objawami. Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów leczonych przy użyciu monoterapii.

Badania laboratoryjne

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

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

LECZENIE SKOJARZONE

Działania niepożądane wyszczególnione w tym punkcie dotyczą irynotekanu. Nie ma dowodów na to, aby na profil bezpieczeństwa irynotekanu wpływał cetuksymab i *vice versa*. W przypadku skojarzonego stosowania irynotekanu z cetuksymabem należy spodziewać się dodatkowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cetuksymabu (takie jak trądzikowe zapalenie skóry u 88% pacjentów). W celu uzyskania informacji na temat działań niepożądanych irynotekanu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem należy zapoznać się również z odpowiednią charakterystyką produktu leczniczego.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną

w skojarzeniu z irynotekaniem, oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii lub stwierdzane z większą częstością w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii. *Bardzo często, wszystkie stopnie nasilenia:* zakrzepica/zatorowość. *Często, wszystkie stopnie nasilenia:* nadwrażliwość, niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego. Często, 3. i 4. stopień nasilenia: gorączka neutropeniczna. W celu uzyskania kompletnych informacji na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kapecytabiny należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą tego leku.

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

Nadciśnienie 3. stopnia stanowiło główne, istotne ryzyko związane z dodaniem bewacyzumabu do bolusa irynotekanu/5-FU/FA.

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

Irynotekan badano w skojarzeniu z 5-FU i FA u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy. Dane dotyczące bezpieczeństwa i działań niepożądanych pochodzące z badań klinicznych pokazują bardzo często obserwowane NCI stopnia 3. lub 4., zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, skóry i tkanki podskórnej wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA, możliwie lub prawdopodobnie związane z leczeniem.

Następujące działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem irynotekanu zostały zgłoszone u 145 pacjentów leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5FU/FA w każdym 2-tygodniowym schemacie podawania w zalecanej dawce 180 mg/m².

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania irynotekanu w terapii skojarzonej (180 mg/m², co 2 tygodnie)		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość
	Często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układ nerwowy	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności
	Często	Bóle brzucha, zaparcia
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT), zwiększenie stężenia bilirubiny,

		zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych, osłabienie
	Często	Gorączka

Opis wybranych działań niepożądanych (leczenie skojarzone)

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

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

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

Neutropenię obserwowano u 82,5% pacjentów, a u 9,8% pacjentów była to neutropenia ciężka (liczba neutrofilii $<500/\text{mm}^3$). W 67,3% kwalifikujących się do oceny cyklach leczenia liczba neutrofilii osiągała wartości mniejsze niż $1000/\text{mm}^3$, z czego w 2,7% liczba neutrofilii spadła do wartości mniejszej niż $500/\text{mm}^3$. Całkowitą normalizację liczby neutrofilii zwykle uzyskiwano w ciągu 7 - 8 dni.

Gorączkę neutropeniczną stwierdzano u 3,4% pacjentów w 0,9% cykli leczenia.

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

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

Małopłytkowość (liczba płytek $<100\ 000/\text{mm}^3$) obserwowano u 32,6% pacjentów (w 21,8% cykli leczenia). Nie stwierdzono przypadków ciężkiej małopłytkowości (liczba płytek $<50\ 000/\text{mm}^3$).

Ostry zespół cholinergiczny

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

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

Nie wykazano w sposób jednoznaczny związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem irynotekanu a tymi objawami.

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

Badania laboratoryjne

Obserwowano przemijające aktywności w surowicy (1 i 2 stopnia nasilenia) ALAT, AspAT, fosfatazy zasadowej lub bilirubiny, u odpowiednio 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów, przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby. Przemijający stopień 3 obserwowano u odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1% pacjentów. Nie zaobserwowano stopnia 4.

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

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

INNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE ZGŁASZANE W BADANIACH KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH TYGODNIOWEGO SCHEMATU IRINOTECANU

W badaniach klinicznych irynotekanu zgłaszano następujące dodatkowe działania nieporządane związane z przyjmowaniem leku: ból, posocznica, zaburzenia odrzywiania, zakażenie drożdżakowe przewodu pokarmowego, hipomagnezemia, wysypka, objawy skórne, zaburzenia chodu, dezorientacja, ból głowy, omdlenie, uderzenia gorąca, bradykardia, zakażenie dróg moczowych, ból piersi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, wynaczynienie i zespół rozpadu guza, zaburzenia sercowo-naczyniowe (dusznicza bolesna, zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego,

niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia naczyń obwodowych, zaburzenia naczyniowe) oraz zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zakrzepica tętnicza, udar mózgu, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, głębokie zakrzepowe zapalenie żył, zator kończyn dolnych, zator płucny, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica i nagły zgon) (patrz punkt 4.4).

NADZÓR PO WPROWADZENIU PRODUKTU DO OBROTU

Częstość występowania obserwowana po wprowadzeniu produktu do obrotu nie jest znana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zalecany termin
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego o udokumentowanej etiologii bakteryjnej (<i>Clostridium difficile</i>) Posocznica Zakażenia grzybicze* Zakażenia wirusowe†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość z przeciwciałami przeciw płytkowym
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja nadwrażliwości Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie (z powodu biegunki i wymiotów) Hipowolemia
Zaburzenia układ nerwowy	Zaburzenia mowy zazwyczaj przemijające, w niektórych przypadkach zdarzenie to przypisano zespołowi cholinergicznemu obserwowanemu podczas infuzji irynotekanu lub krótko po nim Parestazje Mimowolne skrócze mięśni
Zaburzenia serca	Nadciśnienie (podczas wlewu lub po zakończeniu) Niewydolność układu krążenia‡
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze‡
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podczas leczenia irynotekaniem niezbyt często występuje śródmiąższowa choroba płuc objawiająca się naciekiem w płucach; 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 poprzedzającego zapalenia jelita grubego Rozszerzenie okrężnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie jelita grubego; w niektórych przypadkach zapalenie jelita grubego było powikłane owrzodzeniem, krwawieniem, niedrożnością jelit lub infekcją. Zapalenie kątnicze Niedokrwienne zapalenie jelita grubego Wrzodziejące zapalenie jelita grubego Objawowe lub bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

	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 z zakażeniem i (lub) zmniejszoną objętością w wyniku ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej [‡] Niewydolność nerek [‡]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność amylazy Zwiększona lipaza Hipokaliemia Hiponatremia związana głównie z biegunką i wymiotami Zwiększona aktywność aminotransferaz (tj. AspAT i ALT) przy braku postępujących przerzutów do wątroby zgłaszano bardzo rzadko

* np. zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, aspergiloza oskrzelowo-płucna, grzybica ogólnoustrojowa

† np. półpasiec, grypa, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego

‡ Rzadkie przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego lub niewydolność krążeniową zaobserwowano u pacjentów, u których wystąpiły przypadki odwodnienia związanego z biegunką i (lub) wymiotami, lub posocznicą.

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. Pracownicy służby zdrowia są proszeni o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych 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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

Nie jest znana odtrutka na Irinotecan Accord. Należy wdrożyć intensywne leczenie objawowe zapobiegające odwodnieniu spowodowanemu biegunką oraz leczenie powikłań związanych z zakażeniami.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe; inhibitor topoisomerazy I
Kod ATC: L01X X19

Mechanizm działania

Dane doświadczalne

Irynotekan to półsyntetyczna pochodna kamptotecyny. Jest lekiem przeciwnowotworowym, którego mechanizm działania polega na swoistym hamowaniu topoisomerazy DNA typu I. W większości tkanek irynotekan jest metabolizowany przez karboksyloesterazę do SN-38, związku, który wykazuje większą aktywność niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoisomerazy typu I i większą cytotoksyczność niż irynotekan w stosunku do kilku linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoisomerazy DNA typu I przez irynotekan lub SN-38 indukuje uszkodzenia jednoniciowego DNA, co blokuje widełki replikacyjne DNA i odpowiada za cytotoksyczność leku. Działanie cytotoksyczne wykazuje zależność od czasu i swoistość w stosunku do fazy S.

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

Irynotekan wykazuje również szerokie działanie przeciwnowotworowe *in vivo* w stosunku do mysich modeli nowotworowych (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki jelita grubego C38 i C51) i w stosunku do heteroprzeszczepów ludzkich (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan wykazuje również aktywność w stosunku do nowotworów, w których zachodzi ekspresja glikoproteiny P MDR (białaczki P388 odporne na winkrystynę i dokсорubicynę).

Poza działaniem przeciwnowotworowym, najistotniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie aktywności acetylocholinesterazy.

Dane kliniczne

Terapia skojarzona w leczeniu pierwszego wyboru raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Leczenie skojarzone z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem

Przeprowadzono badanie III fazy z udziałem 385 wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w którym chemioterapię zastosowano w schemacie dwutygodniowym (patrz punkt 4.2) lub cotygodniowym. W grupie poddawanej chemioterapii w schemacie dwutygodniowym, chlorowodorek irynotekanu podawano w pierwszym dniu cyklu, w dawce 180 mg/m² pc. co 2 tygodnie, po którym podawano kwas folinowy we wlewie (w dawce 200 mg/m² pc. w 2-godzinny wlewie dożylnym) oraz 5-fluorouracyl (w dawce 400 mg/m² pc. w postaci bolusa dożylnego, a następnie w dawce 600 mg/m² pc. w postaci 22-godzinny wlewu dożylnego). W drugim dniu cyklu, kwas folinowy i 5-fluorouracyl podawano w tych samych dawkach i według tych samych schematów podawania. W grupie poddawanej chemioterapii w schemacie cotygodniowym irynotekan podawano w dawce 80 mg/m² pc., po którym podawano kwas folinowy

we wlewie (w dawce 500 mg/m² pc. w 2-godzinny wlewie dożylnym), a następnie 5-fluorouracyl (w dawce 2300 mg/m² pc. w 24-godzinny wlewie dożylnym) przez 6 tygodni.

W badaniu klinicznym, oceniającym leczenie skojarzone według opisanych powyżej dwóch schematów stosowania, skuteczność irynotekanu oceniano u 198 leczonych pacjentów:

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

Wartość p	p=0,028	NS	p=0,041
-----------	---------	----	---------

5FU : 5-fluorouracyl

FA : kwas folinowy

NS : statystycznie nieznamienne

*: analiza populacji zgodnej z protokołem)

W przypadku stosowania schematu w trybie cotygodniowym, częstość występowania ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 25,6% u pacjentów otrzymujących wyłącznie 5FU/FA. Częstość występowania ciężkiej neutropenii (liczby neutrofilii $<500/\text{mm}^3$) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 2,4% u pacjentów otrzymujących wyłącznie 5FU/FA.

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

Jakość życia oceniano w tym badaniu III fazy za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Czas do definitywnego pogorszenia jakości życia był dłuższy w grupach otrzymujących irynotekan. Ewolucja ogólnego stanu zdrowia/jakości życia prezentowała się nieznacznie lepiej w grupie lezonej irynotekaniem w skojarzeniu z innymi lekami, chociaż różnica nie była znamienna statystycznie. Świadczyło to o tym, że skuteczność stosowania irynotekanu w skojarzeniu z innymi lekami można uzyskać bez wpływu na jakość życia.

Leczenie skojarzone z bewacyzumabem

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, oceniano bewacyzumab w skojarzeniu z irynotekaniem/5FU/FA w leczeniu pierwszego wyboru raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dodanie bewacyzumabu do leczenia skojarzonego: irynotekan, 5FU i FA prowadziło do znamiennej statystycznie poprawy w zakresie ogólnego przeżycia. Korzyści kliniczne, mierzone ogólnym czasem przeżycia, obserwowano we wszystkich wyróżnionych przed badaniem podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, stan ogólny, umiejscowienie guza pierwotnego, liczbę zajętych narządów oraz czas trwania choroby przerzutowej. Patrz też: charakterystyka produktu leczniczego dla bewacyzumabu. Uzyskane w badaniu AVF2107g wyniki dotyczące skuteczności zestawiono w poniższej tabeli.

	AVF2107g	
	Ramię 1 Irynotekan/5FU/FA placebo	Ramię 2 Irynotekan/5FU/FA bewacyzumab ^a
Liczba pacjentów	411	402
Ogólne przeżycie		
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Współczynnik ryzyka ^b		0,66
Wartość p		0,00004
Przeżycie wolne od progresji choroby		

Mediana czasu przeżycia (miesiące)	6,2	10,6
Współczynnik ryzyka		0,54
Wartość p		<0,0001
Ogólny odsetek odpowiedzi		
Odsetek (%)	34,8	44,8
95% CI	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Wartość p		0,0036
Czas trwania odpowiedzi na leczenie		
Mediana czasu przeżycia (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 względem grupy kontrolnej

Leczenie skojarzone z cetuksymabem

Badanie EMR 62 202-013: Było to badanie randomizowane z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, którzy nie byli poddawani wcześniejszemu leczeniu z powodu choroby przerzutowej, w którym porównywano skojarzoną terapię cetuksymabem, irynotekaniem i 5-fluorouracylu/kwasu folinowego (5FU/FA) (599 pacjentów) z pojedynczą chemioterapią (599 pacjentów). Odsetek pacjentów z nowotworem bez mutacji genu KRAS w całej populacji pacjentów ocenianych pod kątem występowania tej mutacji wynosił 64%.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu zestawiono w poniższej tabeli.

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

CI = przedział ufności; FOLFIRI = irynotekan plus 5FU/FA w infuzji dożylniej; ORR = odsetek odpowiedzi obiektywnych (odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie); PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby.

Leczenie skojarzone z kapecytabiną

Dane uzyskane z randomizowanego badania kontrolowanego III fazy (badaniu CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej wynoszącej 1000 mg/m²pc. przez 2 tygodnie w cyklach co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem w leczeniu pierwszego wyboru pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniu, 820 pacjentów randomizowano do grupy poddawanej leczeniu sekwencyjnemu (n = 410) lub do grupy poddawanej leczeniu skojarzonemu (n = 410). Leczenie sekwencyjne polegało na leczeniu pierwszego wyboru przy użyciu kapecytabiny (w dawce 1250 mg/m²pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), leczeniu drugiego wyboru przy użyciu irynotekanu (w dawce 350 mg/m² pc. w pierwszym dniu cyklu) oraz leczeniu trzeciego wyboru za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z oksaliplatyną (w dawce 130 mg/m² pc. w pierwszym dniu cyklu). Leczenie skojarzone obejmowało leczenie pierwszego wyboru za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m²pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z irynotekaniem (w dawce 250 mg/m² pc. w pierwszym dniu cyklu) (schemat XELIRI) oraz leczenie drugiego wyboru za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z oksaliplatyną (w dawce 130 mg/m² pc. w pierwszym dniu cyklu). Wszystkie cykle leczenia prowadzone były w odstępach co 3 tygodnie. W leczeniu pierwszego wyboru, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (populacja ITT) wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI: 5,1-6,2 miesiąca) w monoterapii kapecytabiną i 7,8 miesiąca (95% CI: 7,0-8,3 miesiąca) w schemacie XELIRI (p = 0,0002).

Dane z analizy cząstkowej w ramach wielośrodkowego, randomizowanego, badania kontrolowanego II fazy (badanie AIO KRK 0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej wynoszącej 800 mg/m² pc. przez 2 tygodnie co 3 tygodnie, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego wyboru pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W ramach tego badania, 115 pacjentów randomizowano do grupy leczonej kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem (schemat XELIRI) i bewacyzumabem (kapecytabina w dawce 800 mg/m²pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, następnie 7-dniowy okres bez stosowania leku); irynotekan w dawce 200 mg/m²pc. w 30-minutowym wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu, co 3 tygodnie; bewacyzumab w dawce 7,5 mg/m²pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie), a 118 randomizowano do grupy leczonej kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem (kapecytabina w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę, przez dwa tygodnie, następnie 7-dniowy okres bez stosowania leku; oksaliplatyna w dawce 130 mg/m² pc. w dwugodzinym wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie; bewacyzumab w dawce 7,5 mg/m² pc. we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie). Odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby w 6 miesiącu w populacji zgodnej z zamiarem leczenia wynosił 80% w grupie XELIRI plus bewacyzumab i 74% w grupie XELOX plus bewacyzumab. Ogólny odsetek odpowiedzi (odsetek odpowiedzi całkowitych plus odsetek odpowiedzi częściowych) wynosił 45% w grupie XELIRI plus bewacyzumab i 47% w grupie XELOX plus bewacyzumab.

Monoterapia w leczeniu drugiego wyboru raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Przeprowadzono badania kliniczne II/III fazy z udziałem ponad 980 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem 5FU. Skuteczność irynotekanu oceniono u 765 pacjentów z udokumentowaną progresją choroby w momencie włączania do badania, pomimo stosowania 5FU.

Badania III fazy						
Irynotekan w porównaniu z leczeniem podtrzymującym				Irynotekan w porównaniu z 5FU		
Irynotekan n=183	Leczenie podtrzymujące n=90	Wartość p	Irynotekan n=127	5FU n=129	Wartość p	

Przeżycie wolne od progresji choroby w 6 miesiącu (%)	nd	nd		33,5*	26,7	p=0,03
Przeżycie w 12 miesiącu (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Mediana czasu przeżycia (miesiące)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

nd: nie dotyczy

*: różnica statystycznie znamienne

W badaniach II fazy z udziałem 455 pacjentów, poddawanych leczeniu w schemacie co 3 tygodnie, odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby po 6 miesiącach wynosił 30%, a mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 18 miesięcy.

Przeprowadzono również nieporównawcze badania II fazy z udziałem 304 pacjentów poddawanych leczeniu w schemacie cotygodniowym, w których irynotekan podawano w dawce 125 mg/m²pc. w 90-minutowym wlewie dożylnym przez 4 kolejne tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy. W badaniach tych mediana czasu do progresji choroby wyniosła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia - 10 miesięcy. Podobny profil bezpieczeństwa stwierdzono przy podawaniu irynotekanu w schemacie cotygodniowym u 193 pacjentów, u których stosowano dawkę początkową wynoszącą 125 mg/m² pc., i przy podawaniu irynotekanu w schemacie co 3 tygodnie. Mediana czasu do pojawienia się pierwszego płynnego stolca wyniosła 11 dni.

Leczenie skojarzone z cetuksymabem po niepowodzeniu leczenia irynotekanem – w tym leczenie cytotoksyczne

Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabu z irynotekanem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Leczeniu skojarzonemu poddano 356 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy wykazującym ekspresję EGFR, u których niedawno stwierdzono niepowodzenie leczenia cytotoksycznego, obejmującego stosowanie irynotekanu oraz u których stan sprawności oceniono na minimum 60 punktów w skali Karnofsky'ego (stan sprawności u większości pacjentów oceniono na \geq 80 punktów w skali Karnofsky'ego).

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

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

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tych badaniach zestawiono 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 (odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby od co najmniej 6 tygodni); ORR = wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie); OS = ogólny czas przeżycia; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Na koniec wlewu dożylnego zalecanej dawki 350 mg/m²pc., średnie szczytowe stężenia irynotekanu i SN-38 w osoczu wynosiły odpowiednio 7,7 µg/ml i 56 ng/ml, a średnie wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) wynosiły odpowiednio 34 µg/godz./ml i 451 ng/godz./ml. Dużą zmienność międzypersonalną parametrów farmakokinetycznych obserwowano głównie w przypadku SN-38.

Dystrybucja

W badaniu I fazy z udziałem 60 pacjentów poddanych schematowi dawkowania złożonemu z infuzji dożylnej trwającej 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 i SN-38 z białkami osocza wynosiło odpowiednio około 65% i 95%.

Biotransformacja

Wyniki bilansu masowego i badań metabolicznych z użyciem irynotekanu znakowanego węglem ¹⁴C wykazały, że ponad 50% dawki leku podanego dożylnie wydalane jest w postaci niezmienionej, a czego 33% z kałem poprzez żółć, a 22% ulega wydalaniu w moczu.

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

- Hydroliza przy udziale karboksyloesterazy do czynnego metabolitu SN-38. SN-38 jest eliminowany z organizmu głównie poprzez glukuronidację, a następnie jest wydalany z żółcią i przez nerki (mniej niż 0,5% podanej dawki irynotekanu). Glukuronid SN-38 prawdopodobnie podlega następnie hydrolizie w jelitach.

- Przemiany oksydacyjne z udziałem izoenzymów 3A cytochromu P450 prowadzące do otwarcia zewnętrznego pierścienia piperydynowego z wytworzeniem APC (pochodnej kwasu aminopentanowego) i NPC (pochodnej będącej aminą pierwszorzędową) (patrz punkt 4.5).

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

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

U pacjentów, u których stężenie bilirubiny jest 1,5 do 3 razy powyżej górnej granicy normy, klirens irynotekanu ulega zmniejszeniu o około 40%. U tych pacjentów podanie irynotekanu w dawce 200 mg/m²pc. prowadzi do uzyskania stężenia leku w osoczu porównywalnego ze stężeniem uzyskiwanym u pacjentów z rakiem z prawidłowymi wartościami parametrów czynnościowych wątroby, którym podawano irynotekan w dawce 350 mg/m² pc.

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 z obniżoną aktywnością UGT1A1:

Transferaza urydynowo-difosfoglukuronianowa 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 powoduje zmienność metaboliczną u poszczególnych osób. Najlepiej scharakteryzowanymi wariantami genetycznymi UGT1A1 są UGT1A1*28 i UGT1A1*6. Warianty te, jak również inne wrodzone niedobory ekspresji UGT1A1 (takie jak zespół Gilberta oraz 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 (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 z 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 z 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* wykazano działanie mutagenne irynotekanu i SN-38 w teście aberracji chromosomów na komórkach CHO, jak również *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Nie wykazano jednak działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów, którym podawano lek raz w tygodniu przez 13 tygodni, w maksymalnej dawce 150 mg/m² pc. (stanowiącej mniej niż połowę zalecanej dawki u ludzi), podczas 91-tygodniowej obserwacji po zakończeniu leczenia nie stwierdzono występowania nowotworów związanych ze stosowaniem leku.

Badania toksyczności irynotekanu po podaniu pojedynczej dawki i wielokrotnym podaniu przeprowadzono na myszach, szczurach i psach. Główne działania toksyczne dotyczyły układu krwiotwórczego i chłonnego. U psów obserwowano opóźnioną biegunkę związaną z atrofią i ogniskową martwicą błony śluzowej jelit. U psów obserwowano też łysienie.

Objawy te charakteryzowały się nasileniem proporcjonalnym do dawki i były odwracalne.

Rozmnazanie

Irynotekan wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików w dawkach mniejszych od dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi. U szczurów potomstwo leczonych rodziców z anomaliami 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 oraz zwiększenie częstości występowania zaburzeń zachowania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E420)
Kwas mlekowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, oprócz wymienionych w punkcie 6.6 (patrz również punkt 4.2).

6.3 Okres ważności

Okres ważności fiolek przed otwarciem wynosi 3 lata.

Roztwór irynotekanu jest fizycznie i chemicznie stabilny w roztworach infuzyjnych (0,9% (w/v) roztwór chlorku sodu i 5% (w/v) roztwór glukozy) przez okres do 28 dni, przy przechowywaniu

w pojemnikach z LDPE lub PWC w temperaturze 5°C lub 25°C, w warunkach ochrony przed światłem. W przypadku ekspozycji na światło, trwałość fizyko-chemiczna wynosi do 3 dni. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi użytkownik. Prawidłowo okres przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temp. od 2°C do 8°C, z wyjątkiem sytuacji, gdy roztwór został rozcieńczony w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt nie wymaga specjalnej temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.

Warunki przechowywania rozcieńzonego produktu leczniczego: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dla 2 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 5 ml fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym, pomarańczowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dla 5 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 5 ml fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym, czerwonym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dla 15 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 20 ml fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym, pomarańczowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dla 25 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 30 ml fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym, pomarańczowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Dla 50 ml

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: 50 ml fiolka ze szkła oranżowego typu I, zamknięta szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym, pomarańczowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Wielkość opakowań:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

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, podczas przygotowywania i stosowania leku Irinotecan Accord należy zachować ostrożność. Należy korzystać z komory ochronnej oraz nosić rękawice i odzież ochronną. Jeśli nie ma dostępu do komory ochronnej, należy stosować maskę i okulary ochronne.

W przypadku kontaktu produktu Irinotecan Accord lub roztworu do infuzji ze skórą, obszar ten należy natychmiast starannie umyć mydłem i wodą. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi, należy natychmiast spłukać ten obszar wodą.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Podobnie jak w przypadku innych leków podawanych dożylnie, roztwór irinotekanu musi być przygotowywany w warunkach aseptycznych (patrz punkt 6.3).

Jeżeli widoczny jest osad w fiolkach lub po rozcieńczeniu, produkt należy usunąć zgodnie ze standardową procedurą dla leków cytotoksycznych.

Należy aseptycznie pobrać wymaganą ilość leku Irinotecan z fiołki przy użyciu skalibrowanej strzykawki i wstrzyknąć do 250 ml worka infuzyjnego lub butelki zawierającej 0,9% roztwór chlorku sodu lub 5% roztwór glukozy. Uzyskany roztwór do infuzji należy dokładnie wymieszać przez ręczne obracanie.

Usuwanie

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszystkie materiały użyte do rozcieńczenia i podania leku powinny zostać usunięte zgodnie z obowiązującymi w danym szpitalu standardowymi procedurami dotyczącymi postępowania z lekami cytostatycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23432

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

23.09.2016 / 22.04.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.10.2023