

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

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

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Irinotecan Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Rak jelita grubego jest drugim najczęstszym nowotworem w krajach rozwiniętych. Każdego roku występuje u 850 tys. osób, a 500 tys. umiera na tę chorobę. Występowanie raka jelita grubego jest zasadniczo częstsze u mężczyzn, a ryzyko choroby wzrasta z wiekiem (większość przypadków jest diagnozowanych u pacjentów powyżej 50 roku życia). Największą częstość występowania obserwuje się w Australii, Nowej Zelandii, Europie i Ameryce Północnej, a najniższą w Afryce i Azji Południowo-Środkowej. Te różnice geograficzne wydają się być związane z różnicami dotyczącymi ekspozycji dietetycznej i środowiskowej, które nakładają się na uwarunkowania genetyczne. Dieta o dużej zawartości tłuszczu i małej zawartości błonnika, nadmierne spożycie alkoholu, nałogowe palenie tytoniu oraz brak aktywności fizycznej to tylko niektóre ze znanych modyfikowalnych czynników ryzyka. Zidentyfikowano również geny odpowiedzialne za najczęstsze rodzaje dziedzicznego raka jelita grubego. Przeżycie jest odwrotnie proporcjonalne do stopnia zaawansowania choroby; pacjenci w stadium 1 wykazują 95% 5-letnich przeżyć, a pacjenci w stadium III wykazują tylko 60% przeżywalność. U pacjentów z chorobą w IV stadium, wskaźnik przeżycia 5-letniego jest szacowany na około 10%.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Irynotekan jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego – w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym.

W monoterapii, w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego z przerzutami

W badaniach klinicznych II fazy, prowadzonych z udziałem 455 pacjentów, wskaźnik przeżycia wolnego od choroby po 6 miesiącach wynosił 30%, a średni czas przeżycia wynosił 9 miesięcy. Średni czas do progresji choroby wyniósł 18 tygodni.

Ponadto, przeprowadzono badania fazy II z udziałem 304 pacjentów, którym co tydzień podawano irinotecan w dawce 125 mg/m² we wlewie dożylnym trwającym 90 minut w ciągu 4 kolejnych tygodni, z następczą przerwą trwającą 2 tygodnie. W tych badaniach, średni czas do wystąpienia progresji choroby wynosił 17 tygodni, a średni czas przeżycia wynosił 10 miesięcy.

Podobny profil bezpieczeństwa obserwowano podczas stosowania schematu cotygodniowego dawkowania leku u 193 pacjentów, z użyciem początkowej dawki wynoszącej 125 mg/m², w porównaniu do 3-tygodniowego schematu dawkowania. Średni czas do wystąpienia płynnych stolców wynosił 11 dni.

W terapii więcej niż jednym lekiem, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami

W terapii polegającej na połączeniu irinotekanu z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem. Badania fazy III przeprowadzono z udziałem 385 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Średni czas do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności był znacznie dłuższy w grupie, która otrzymywała irinotecan w połączeniu z 5-FU/FA, niż w grupie, która otrzymywała 5-FU/FA w monoterapii.

W terapii polegającej na podawaniu irinotekanu z cetuksymabem

W randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia z powodu rozsiania procesu nowotworowego, porównywano połączenie cetuksymabu z irinotekanem plus wlew 5-fluorouracylu/kwasu folinowego (5-FU/FA) (599 pacjentów) z taką samą chemioterapią bez cetuksymabu (599 pacjentów). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią) był istotnie wyższy dla połączenia cetuksymabu z irinotekanem plus wlew 5-fluorouracylu/ kwasu folinowego (5-FU/FA).

W połączeniu z cetuksymabem po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z użyciem irinotekanu

Skuteczność połączenia cetuksymabu z irynotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Skuteczność połączenia cetuksymabu z irynotekaniem była większa niż cetuksymabu w monoterapii, uwzględniając odsetek obiektywnych odpowiedzi odsetek kontroli choroby oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby).

W terapii w połączeniu z bewacyzumabem

Podczas badania klinicznego fazy III oceniano zastosowanie bewacyzumabu w połączeniu z irynotekaniem/5-FU/FA jako leczenie pierwszego rzutu raka okrężnicy lub odbytnicy. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (pacjenci z całkowitą lub częściową odpowiedzią) był istotnie wyższy dla połączenia z bewacyzumabem.

W terapii w połączeniu z kapecytabiną

W leczeniu pierwszego rzutu, średni czas przeżycia bez progresji choroby w populacji zaplanowanej do leczenia wynosił 5,8 miesięcy dla kapecytabiny w monoterapii i 7,8 miesięcy dla połączenia kapecytabina + irynotekan. Jednakże badania te zostały przeprowadzone w odniesieniu do produktu referencyjnego, a nie przeprowadzono żadnych badań dla produktu Accords Irinotecan w celu oceny spodziewanych korzyści, biorąc pod uwagę jego podobieństwo do produktu referencyjnego.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Nie ma dostępnych danych na temat ekspozycji na irynotekan stosowany w leczeniu w połączeniu z innymi lekami u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek.

VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Biegunka zaczynająca się po upływie ponad 24 godzin od podania irynotekanu (Opóźniona biegunka)	<p>Podczas podawania irynotekanu (30 - 90 min.) oraz wkrótce po podaniu u pacjenta może wystąpić biegunka.</p> <p>Jeśli biegunka rozpoczyna się po upływie ponad 24 godzin od podania irynotekanu („opóźniona biegunka”), może być ciężka.</p> <p>Często występuje około 5 dni po podaniu.</p> <p>Opóźniona biegunka jest bardzo częstym działaniem niepożądanym, które może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób.</p> <p>Odwodnienie, często związane z biegunką i (lub) wymiotami, jest częstym działaniem niepożądanym, które może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób.</p> <p>Ból brzucha i stan zapalny, powodujące biegunkę (schorzenie o nazwie rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego), rzadkie przypadki niewydolności nerek, niskie ciśnienie krwi lub niewydolność krążenia obserwowane u pacjentów, którzy mieli epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami oraz posocznica stanowią niezbyt częste działania</p>	<p>Tak</p> <p>Przed zastosowaniem irynotekanu, pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli po wcześniejszym leczeniu irynotekaniem wystąpiła u niego ciężka biegunka lub gorączka.</p> <p>Biegunka powinna być natychmiast leczona, a pacjent powinien przebywać pod ścisłym nadzorem.</p> <p>Natychmiast po pierwszych płynnych stolcach należy wykonać następujące czynności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjent powinien stosować leki przeciwbiegunkowe ściśle według zaleceń lekarza. <p>Leczenia nie można zmieniać bez konsultacji z lekarzem.</p> <p>Zalecanym lekiem przeciwbiegunkowym jest loperamid (pierwsza dawka wynosi 4 mg, a następnie 2 mg co 2 godziny, także w nocy). Leczenie należy kontynuować przez co najmniej 12 godzin po ostatnim płynnym stolcu.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	<p>niepożądane, które mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób.</p> <p>Zmniejszenie stężenia potasu i sodu we krwi, głównie związane z biegunką i wymiotami, jest rzadkim działaniem niepożądanym, które może wystąpić u maksymalnie 1 na 1000 osób.</p>	<p>Zalecanej dawki loperamidu nie można przyjmować przez okres dłuższy, niż 48 godzin.</p> <p>Należy niezwłocznie zacząć przyjmować duże ilości wody i płynów nawadniających (tzn. woda, woda sodowa, napoje gazowane, zupy lub doustne preparaty nawadniające).</p> <p>Pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem nadzorującym leczenie i poinformować go o biegunce.</p> <p>Jeśli pacjent nie jest w stanie skonsultować się z lekarzem, powinien skontaktować się z oddziałem w szpitalu nadzorującym leczenie irynotekaniem. Bardzo ważne jest, aby poinformować o wystąpieniu biegunki.</p> <p>Hospitalizacja jest zalecana w leczeniu biegunki w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biegunka i gorączka (powyżej 38° C). - Ciężka biegunka (i wymioty) z nadmierną utratą wody wymagająca nawodnienia dożylnego. - Biegunka obecna po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia przeciwbiegunkowego. <p>Pacjent nie powinien stosować żadnego innego leczenia przeciwbiegunkowego, niż zalecone przez lekarza oraz powinien przyjmować płyny opisane powyżej.</p> <p>Pacjent powinien postępować zgodnie z zaleceniami lekarza. Leczenie przeciwbiegunkowe nie powinno być stosowane zapobiegawczo, nawet, jeśli pacjent miał opóźnioną biegunkę podczas poprzednich cykli.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		<p>Jest mało prawdopodobne, aby pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę irynotekanu. Jednak w przypadku, gdy to nastąpi, pacjent może mieć pewne poważne zaburzenia krwi i biegunkę.</p> <p>Należy zastosować pełne leczenie podtrzymujące, aby zapobiec odwodnieniu z powodu biegunki oraz należy leczyć powikłania infekcyjne.</p> <p>Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem podającym lek.</p>
<p>Ostry i ciężki zespół cholinergiczny</p>	<p>Podczas podawania irynotekanu (30 - 90 minut) i do 24 godzin od momentu podania mogą wystąpić niektóre z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - biegunka - pocenie się - ból brzucha - łzawienie - zaburzenia widzenia - nadmierne wydzielanie śliny <p>Nazwa medyczna dla tych objawów to „ostry zespół cholinergiczny”, który może być leczony atropiną.</p> <p>Objawy te występują częściej przy większych dawkach irynotekanu. Ostry zespół cholinergiczny jest częstym działaniem niepożądanym, które może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób.</p> <p>Główne objawy to wczesna biegunka oraz różne inne dolegliwości, takie jak ból brzucha, zaczerwienienie, ból, świąd lub łzawienie oczu (zapalenie spojówek), katar (nieżyt nosa), niskie ciśnienie krwi, zaczerwienienie spowodowane rozszerzeniem naczyń krwionośnych, pocenie się, dreszcze, uczucie ogólnego dyskomfortu i choroby, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie oczu i zwiększone wydzielanie śliny, występujące w trakcie lub w ciągu pierwszych 24 godzin po zakończeniu wlewu irynotekanu.</p>	<p>Jeśli pacjent ma którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast poinformować lekarza, który zaleci konieczne leczenie.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Choroby płuc (śródmiąższowa choroba płuc)	<p>Podczas stosowania chlorowodorku irynotekanu donoszono o występowaniu zaburzeń płuc (śródmiąższowa choroba płuc) o nieznannej częstości.</p> <p>Podczas stosowania chlorowodorku irynotekanu donoszono o występowaniu zaburzeń płuc (śródmiąższowa choroba płuc) o nieznannej częstości.</p> <p>Śródmiąższowa choroba płuc obejmuje kilka chorób płuc mających wpływ na tkanki i przestrzeń wokół pęcherzyków płucnych (tkanka śródmiąższowa).</p> <p>W łagodnych przypadkach choroba może przebiegać bezobjawowo, a obecne są jedynie niewielkie nieprawidłowości w wynikach badań RTG. W cięższych przypadkach może powodować zadyszkę (duszność) i prowadzić do ciężkiej reakcji zapalnej tkanki płuc (zespół ostrej niewydolności oddechowej), która może być groźna dla życia lub śmiertelna.</p>	U pacjentów z ostrymi lub nasilonymi objawami płucnymi (duszność, kaszel i gorączka) należy wykonać staranne badanie i wykluczyć obecność śródmiąższowej choroby płuc.
Zaburzenia serca (incydenty niedokrwienia mięśnia sercowego)	<p>Zaburzenia serca (incydenty niedokrwienia mięśnia sercowego) obserwowano po leczeniu irynotekaniem u pacjentów z istniejącymi chorobami serca, innymi znanymi czynnikami ryzyka chorób serca lub po wcześniejszej chemioterapii.</p> <p>Niewydolność krążenia, zaburzenia sercowo-naczyniowe (dusznica bolesna [ból w klatce piersiowej z powodu zmniejszonego dostarczania tlenu do serca]), nagłe zatrzymanie krążenia (nieoczekiwane zatrzymanie serca), zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego (zbyt mały dopływ krwi do serca) zgłaszano z nieznaną częstością podczas stosowania irynotekanu w monoterapii (350 mg/ m2 co 3 tygodnie).</p>	<p>Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka powinni być ściśle monitorowani. Należy podjąć działania, aby zminimalizować wszystkie modyfikowalne czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie) i zwiększone stężenie lipidów (hiperlipidemia).</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia irynotekaniem pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ma problemy z sercem - pali tytoń - ma wysokie ciśnienie krwi lub wysoki poziom cholesterolu, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko chorób serca podczas leczenia irynotekaniem.

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<p>Zaburzenia krwi, w tym niska liczba neutrofilii (neutropenia), zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia), zmniejszenie ilości hemoglobiny we krwi (niedokrwistość) oraz poważny spadek liczby białych krwinek z obecnością gorączki (gorączka neutropeniczna)</p>	<p>Zaburzenia krwi, w tym zbyt niska liczba granulocytów obojętnochłonnych (neutropenia) oraz zmniejszenie ilości hemoglobiny we krwi (niedokrwistość) są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób. Nie obserwowano ciężkiej małopłytkowości (<50 tys. komórek/mm³). Gorączka związana z poważnym spadkiem liczby białych krwinek (gorączka neutropeniczna) jest częstym działaniem niepożądanym, które może wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób.</p>	<p>Nie należy stosować chlorowodoru irynotekanu u pacjentów z zachwianiem równowagi liczby krwinek (ciężka niewydolność szpiku kostnego). Irynotekan może powodować obniżenie liczby białych krwinek, które odgrywają ważną rolę w zwalczaniu zakażeń. Stan ten nazywa się neutropenią. Neutropenia jest często obserwowana w trakcie leczenia irynotekaniem i jest odwracalna. Lekarz powinien zlecić regularne badania krwi w celu monitorowania białych krwinek. Neutropenia jest poważnym zaburzeniem i powinna być natychmiast leczona oraz starannie monitorowana.</p>
<p>Zakażenia</p>	<p>Zakażenia (w tym posocznica) są częstymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób. Wzrost temperatury ciała powyżej 38°C może być oznaką zakażenia, zwłaszcza, jeśli występuje również biegunka.</p>	<p>U pacjentów z ciężką biegunką istnieje zwiększone ryzyko zakażeń i toksyczności hematologicznej. U pacjentów z ciężką biegunką należy wykonywać badanie morfologiczne krwi. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u pacjentów otrzymujących irynotekan, gdyż może to spowodować poważne lub śmiertelne zakażenia.</p>
<p>Toksyczność leku u pacjentów z obniżoną aktywnością enzymu [UDP- glukuroniltransferaza 1A1 (UGT1A1)]</p>	<p>UDP-glukuroniltransferaza 1A1 (UGT1A1) jest zaangażowana w metaboliczną dezaktywację SN-38, aktywnego metabolitu irynotekanu do nieaktywnego glukuronidu SN-38 (SN-38G). U pacjentów z wrodzonymi niedoborami ekspresji UGT1A1 (np. zespół Criglera-Najjara i zespół Gilberta) występuje zmniejszona aktywność tego enzymu i narażenie na zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej (stopnia 3 i 4) po podaniu irynotekanu w umiarkowanych lub dużych dawkach.</p>	<p>Pacjenci homozygotyczni pod względem UGT1A1*28 powinni otrzymywać zazwyczaj zalecaną dawkę początkową irynotekanu. Jednakże tacy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów toksyczności hematologicznej. Zmniejszenie dawki początkowej irynotekanu należy rozważyć u pacjentów, u których podczas wcześniejszego leczenia wystąpiły objawy toksyczności hematologicznej.</p>

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Interakcje leku z induktorami enzymów metabolicznych (CYP3A)	Jednoczesne podawanie irynotekanu z silnym induktorem enzymów metabolicznych (CYP3A4), takim jak ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i ziele dziurawca może zmienić metabolizm irynotekanu, toteż należy tego unikać.
Interakcje leków z inhibitorami CYP3A	Jednoczesne podawanie irynotekanu z silnym inhibitorem enzymów metabolicznych (CYP3A4), takim jak ketokonazol i atazanawir może zmienić metabolizm irynotekanu, toteż należy go unikać.
Interakcje między irynotekaniem i lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe	Nie można wykluczyć interakcji między irynotekaniem i lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Irynotekan może wydłużyć blokowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przez suksametonium.
Interakcje między irynotekaniem a doustnymi lekami zapobiegającymi krzepnięciu (leki przeciwzakrzepowe, antykoagulanty)	Istnieje możliwość interakcji między doustnymi lekami zapobiegającymi krzepnięciu (leki przeciwzakrzepowe) i lekami przeciwnowotworowymi. Jeśli wskazany jest antagonistą witaminy K, który zapobiega krzepnięciu (antykoagulant), wymagane jest zwiększenie częstotliwości monitorowania wskaźnika INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany).
Stosowanie u osób w podeszłym wieku	Ze względu na większą częstotliwość zmniejszenia funkcji biologicznych, takich jak czynność wątroby, u osób w podeszłym wieku, dostosowanie dawki irynotekanu w tej populacji wymaga większej ostrożności.
Stosowanie u pacjentów z niedrożnością jelit	Nie wolno stosować irynotekanu do chwili usunięcia niedrożności jelit.

Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Stosowanie u pacjentów z chorobą nerek (zaburzenia czynności nerek)	Irnotekan nie jest zalecany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ produkt nie był badany w tej grupie pacjentów.
Stosowanie leku w okresie ciąży i karmienia piersią (laktacja)	Nie ma informacji na temat stosowania irynotekanu u kobiet w ciąży. Jednak badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne. W związku z tym, irynotekan nie powinien być stosowany podczas ciąży. Irnotekan wykryto w mleku szczurów (podczas laktacji). Nie wiadomo, czy irnotekan przenika do mleka kobiecego. Karmienie piersią należy przerwać w trakcie leczenia irynotekaniem ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią.
Wpływ na płodność	Nie ma danych dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano szkodliwy wpływ irynotekanu na płodność u potomstwa.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym członkom personelu medycznego szczegółowych informacji na temat stosowania leku, a także ryzyka i zaleceń dotyczących jego minimalizacji. Skrócona wersja charakterystyki przedstawiona jest uproszczonym

językiem w formie ulotki dołączonej do opakowania (PL). Środki zawarte w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla tego leku.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
3.0	28.03.2016	Brak zmian dotyczących kwestii bezpieczeństwa.	Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta zostały zaktualizowane zgodnie z uwagami na Dzień 120, dokument RPM został również odpowiednio zaktualizowany.
2.0	30.11.2015	Brak zmian dotyczących kwestii bezpieczeństwa.	Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dla pacjenta zostały zaktualizowane zgodnie z uwagami na Dzień 100 uzyskanymi z CMS (AT), dokument RMP został również odpowiednio zaktualizowany.