

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irinotecan medac 20 mg/ml, Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää 20 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 17,33 mg irinotekaania.

Jokainen 2 ml:n injektioampulli sisältää 40 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (40 mg/2 ml).

Jokainen 5 ml:n injektioampulli sisältää 100 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (100 mg/5 ml).

Jokainen 15 ml:n injektioampulli sisältää 300 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (300 mg/15 ml).

Jokainen 25 ml:n injektioampulli sisältää 500 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (500 mg/25 ml).

Jokainen 50 ml:n injektioampulli sisältää 1000 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (1000 mg/50 ml).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan  
sorbitoli (E420)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas keltainen liuos.

pH 3,0 – 3,8

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Irinotecan medac on tarkoitettu pitkälle edenneen kolorektaalisyövän hoitoon:

- ainoana lääkkeenä potilaille, joilla 5-fluorourasiiliä sisältävä lääkehoito ei ole tuottanut tulosta.
- 5-fluorourasiiliin ja foliinihappoon yhdistettynä potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa pitkälle edenneeseen tautiin.

Irinotecan medacin ja setuksimabin yhdistelmää käytetään epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ja villityypin KRAS-geeniä ilmentävän metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon silloin, kun potilas ei ole saanut aiempaa hoitoa metastasoituneeseen tautiin tai irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoido on epäonnistunut.

Irinotecan medacia käytetään yhdessä 5-fluorourasiilin, foliinihapon ja bevasitsumabin kanssa ensilinjan hoitona metastasoituneessa koolon- tai peräsuolikarsinoomassa.

Irinotecan medacin ja kapesitabiinin yhdistelmä (jonka kanssa saatetaan antaa myös bevasitsumabia) on tarkoitettu metastasoituneen kolorektaalikarsinooman ensilinjan hoidoksi.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Irinotekaania saa antaa vain solunsalpaajahoitoon erikoistuneessa hoitoyksikössä ja vain syövän kemoterapiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Vain aikuisille.

### Annostus

*Yksilääkehoidossa (aikaisemmin hoitoa saaneille potilaille):*

Suosittelun irinotekaaniannos on 350 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 30–90 minuutin kestoisena infuusiona kolmen viikon välein (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

*Monilääkehoidossa (aikaisemmin hoitamattomille potilaille):*

Irinotekaanin turvallisuutta ja tehoa 5-fluorourasiiliin (5-FU) ja foliinihappoon (FA) yhdistettynä on arvioitu seuraavalla hoito-ohjelmalla (ks. kohta 5.1).

*Irinotekaani ja 5-FU/FA kahden viikon välein:*

Suosittelun irinotekaaniannos on 180 mg/m<sup>2</sup> laskimoon kahden viikon välein yhtenä 30–90 minuutin kestoisena infuusiona, minkä jälkeen infusoidaan foliinihappo ja 5-fluorourasiili.

Samanaikaisesti annettavan setuksimabin annostuksessa ja antotavassa on noudatettava kyseisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedon ohjeita. Normaalisti käytetään samaa irinotekaaniannosta kuin aiemman irinotekaania sisältäneen hoito-ohjelman viimeisten hoitosykliden aikana. Irinotekaania saa antaa aikaisintaan yhden tunnin kuluttua setuksimabi-infusion päättymisestä.

Katso bevasitsumabin annostus ja antotapa sen valmisteyhteenvedosta.

### Annoksen muuttaminen

Irinotekaania voi antaa vasta sen jälkeen, kun kaikki haittavaikutukset ovat asianmukaisesti korjaantuneet NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) -asteikolla tasolle 0 tai 1 ja kun hoitoon liittyvä ripuli on täysin parantunut.

Seuraavan infuusioidon alussa irinotekaanin, ja tarvittaessa 5-FU:n, annosta on pienennettävä aiemman infusion yhteydessä havaittujen vaikeimpien haittavaikutusten mukaan. Hoitoa on tarvittaessa myöhennettävä 1–2 viikolla, jotta hoitoon liittyneet haittavaikutukset ehtivät korjaantua.

Jos potilaalla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia, on irinotekaanin ja/tai 5-FU:n annosta tarvittaessa pienennettävä 15–20 %:

- hematotoksisuus (asteen 4 neutropenia, kuumeinen neutropenia [asteen 3–4 neutropenia ja asteen 2–4 kuume], trombositopenia ja [asteen 4] leukopenia)
- muu kuin hematologinen toksisuus (aste 3–4).

Setuksimabin ja irinotekaanin monilääkehoidossa on noudatettava kyseisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedon mukaisia suosituksia annostuksen muuttamisesta.

Bevasitsumabin ja irinotekaani/5-FU/FA-yhdistelmän yhteiskäytössä on bevasitsumabia koskevat annostusmuutokset tarkistettava sen valmisteyhteenvedosta.

Annaessa valmistetta yhdessä kapesitabiinin kanssa vähintään 65-vuotiaille potilaille kapesitabiinin aloitusannosta on suositeltavaa pienentää annokseen 800 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa kapesitabiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Katso kapesitabiinin valmisteyhteenvedosta myös monilääkehoidon annosmuutoksia koskevat suositukset.

## Hoidon kesto

Irinotekaanihoitoa tulee jatkaa, kunnes tauti objektiivisesti arvioituna etenee tai potilaalla ilmenevä toksisuus ei ole enää hyväksyttävää.

## Erityispotilasryhmät

### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

#### Yksilääkehoito:

Jos potilaan WHO-toimintakykyluokka on  $\leq 2$ , irinotekaenin aloitusannos määritetään veren bilirubiiniarvojen (enintään kolme kertaa normaalin yläraja [ULN]) perusteella. Jos näillä potilailla on hyperbilirubinemia ja protrombiiniaika on yli 50 % pidempi, on irinotekaenin puhdistuma heikentynyt (ks. kohta 5.2) ja hematotoksisuuden riski on siksi suurentunut. Siksi tämän potilasryhmän täydellistä verenkuvaa on seurattava viikoittain.

- Jos potilaan bilirubiiniarvo on 1,5 kertaa normaalin yläraja, on irinotekaenin suositeltu annos 350 mg/m<sup>2</sup>
- Jos potilaan bilirubiiniarvo on 1,5–3 kertaa normaalin yläraja, on irinotekaenin suositeltu annos 200 mg/m<sup>2</sup>
- Jos potilaan bilirubiiniarvo on yli 3 kertaa normaalin yläraja, ei potilasta saa hoitaa irinotekaanilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Monilääkehoidossa:

Irinotekaania sisältävän monilääkehoidon antamisesta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoa.

### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat*

Irinotekaenin antamista ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska valmisteen käyttöä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä potilailla ei ole tehty spesifejä farmakokineettisiä tutkimuksia. Tälle potilasryhmälle annettava annos on kuitenkin määritettävä huolellisesti, koska näillä potilailla elintoiminnot useammin ovat heikentyneet. Tämä potilasryhmä tarvitsee muita tehostetumpaa tarkkailua (ks. kohta 4.4).

## Antotapa

Laimentamisen jälkeen irinotekaani-infuusioliuos tulee infusoida ääreis- tai keskuslaskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos (ks. kohta 4.4).
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Bilirubiiniarvot yli kolminkertaiset normaalin ylärajaan nähden (ks. kohta 4.4).
- Vakava luuytimen vajaatoiminta.

- WHO-toimintakykyluokka > 2.
- Mäkikuisman samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)

Tarkista setuksimabin ja bevasitsumabin muut vasta-aiheet kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedosta.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Irinotekaanin haittavaikutusten luonteen ja ilmaantuvuuden vuoksi valmistetta tulee määrätä seuraavissa tapauksissa vasta, kun hoidon odotettavissa olevat hyödyt ja mahdolliset riskit on punnittu:

- riskiryhmään kuuluvat potilaat, etenkin, jos potilaan WHO-toimintakykyluokka = 2.
- ne harvinaiset tapaukset, jolloin potilas todennäköisesti ei noudata haittavaikutusten hoitoon liittyviä suosituksia (viivästyneen ripulin ilmetessä on aloitettava välittömästi pitkäkestoinen ripulilääkitys ja juotava runsaasti nestettä). Näille potilaille suositellaan tiivistä seuranta sairaalassa.

Kun irinotekaanin käytetään yksilääkehoitona, se usein määrätään annettavaksi kolmen viikon välein. Viikoittaista annosohjelmaa (ks. kohta 5.1) voidaan kuitenkin harkita potilaille, jotka saattavat tarvita tiiviimpää seuranta tai joilla vakavan neutropenian riski on erityisen suuri.

##### Viivästynyt ripuli

Potilaalle on kerrottava riskistä sairastua viivästyneeseen ripuliin, joka ilmaantuu myöhemmin kuin 24 tunnin kuluttua irinotekaanin antamisesta milloin tahansa ennen seuraavaa hoitokertaa. Yksilääkehoidossa mediaaniaika irinotekaani-infuusioista ensimmäisen ripuliulosteen ilmaantumiseen oli viisi vuorokautta. Potilaan on viipymättä ilmoitettava lääkärille ripulin ilmaantumisesta ja aloitettava asianmukainen hoito heti.

Potilaalla ripulin ilmaantumisen riski on suurentunut, jos hän on saanut aiemmin sädehoitoa vatsan tai lantion alueelle, jos hänellä on ennen hoidon aloittamista hyperleukosytoosi, jos potilaan WHO-toimintakykyluokka on  $\geq 2$  tai jos potilas on nainen. Jos ripulia ei hoideta asianmukaisesti, se voi olla hengenvaarallinen, etenkin jos potilaalla on samanaikaisesti neutropenia.

Potilaan on heti ensimmäisen ripuliulosteen ilmaannuttua ryhdyttävä juomaan elektrolyyttejä sisältäviä juomia runsaasti ja aloitettava heti asianmukainen ripulin lääkitys. Ripulilääkityksen määrää irinotekaanin antanut hoitoyksikkö. Potilaan on heti sairaalasta kotiuttamisen jälkeen hankittava hänelle määrätyt ripulilääkevalmisteet, jotta hän voi aloittaa hoidon heti kun ripuli alkaa. Potilaan on myös ilmoitettava lääkärille tai irinotekaanin antaneelle hoitoyksikölle ripulin ilmaantumisesta.

Ripulin hoitoon suositellaan nykyään loperamidia suurina annoksina (aloitusannos 4 mg, ja sen jälkeen 2 mg kahden tunnin välein). Tätä hoitoa on jatkettava vielä 12 tunnin ajan viimeisestä ripuliulosteesta eikä hoitoa saa muuttaa. Paralyyttisen ileuksen riskin vuoksi loperamidia ei saa missään tapauksessa käyttää tällä annostuksella yhtäjaksoisesti pidempään kuin 48 tuntia. Hoidon on kuitenkin kestettävä vähintään 12 tuntia.

Ripulilääkityksen lisäksi potilaalle on annettava laajakirjoista antibioottia estohoitona silloin kun ripuliin liittyy vakava neutropenia (neutrofiliarvo < 500 solua/mm<sup>3</sup>).

Seuraavissa tapauksissa suositellaan ripulin ilmaantuessa antibiootihoidon lisäksi sairaalahoitoa:

- ripuliin liittyy kuumetta
- ripuli on vakava (vaatii laskimoon annettavaa nesteytystä)
- ripuli on jatkunut yli 48 tuntia suuriannoksisen loperamidihoidon jälkeen.

Loperamidia ei saa antaa estohoitona edes potilaille, joilla on esiintynyt viivästynyttä ripulia aiemmilla hoitokerroilla.

Jos potilaalla on ollut vakavaa ripulia, suositellaan annoksen pienentämistä seuraavilla hoitokerroilla (ks. kohta 4.2).

### Hematologia

NCI-CTC-asteikon tason 3 ja 4 neutropenian esiintyvyys on kliinisissä tutkimuksissa ollut merkittävästi suurempi aiemmin sädehoitoa lantion/vatsan alueelle saaneilla potilailla kuin sitä saamattomilla potilailla. Potilailla, joiden seerumin kokonaisbilirubiinitaso oli lähtötilanteessa vähintään 1,0 mg/dl, oli myös merkittävästi suurempi todennäköisyys kärsiä ensimmäisen hoitokerran aikana tason 3 tai 4 neutropeniasta kuin potilailla, joiden bilirubiinitaso oli alle 1,0 mg/dl.

Irinotekaanihoidon aikana suositellaan täydellisen veren kuvan seuraamista viikoittain. Potilaalle on kerrottava neutropenian riskistä ja kuumeen merkityksestä. Kuumeinen neutropenia (kuume  $> 38^{\circ}\text{C}$  ja neutrofiilimäärä  $\leq 1\,000$  solua/ $\text{mm}^3$ ) on hoidettava heti sairaalassa laajakirjoisilla laskimoon annettavilla antibiooteilla.

Annoksen pienentämistä seuraavan antokerran yhteydessä suositellaan potilailla, joilla on esiintynyt vaikeita hematologisia episodeja (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla on vakava ripuli, infektioiden ja hematotoksisuuden riski suurenee. Vakavaa ripulia sairastavalta potilaalta on tutkittava täydellinen verenkuv.

### Maksan vajaatoiminta

Maksan toimintakokeet on tehtävä aloitustilanteessa sekä ennen kutakin hoitokertaa.

Täydellistä verenkuvaa on seurattava viikoittain potilailla, joilla bilirubiiniarvo on 1,5–3 kertaa normaalin yläraja, koska irinotekaaniin puhdistuma on tällöin pienentynyt (ks. kohta 5.2) ja tässä potilasryhmässä hematotoksisuuden vaara on siten suurentunut. Jos potilaan bilirubiiniarvot ovat yli kolme kertaa normaalin yläraja, ks. kohta 4.3.

### Pahoinvointi ja oksentelu

Antiemeteillä annettavaa estohoitoa suositellaan ennen kutakin irinotekaani-hoitokertaa. Pahoinvointia ja oksentelua on ilmoitettu usein. Jos potilas oksentelee viivästyneen ripulin yhteydessä, hänet on otettava sairaalahoitoon mahdollisimman pian.

### Akuutti kolinerginen oireyhtymä

Jos potilaalle kehittyy akuutti kolinerginen oireyhtymä (varhaisessa vaiheessa ilmaantuva ripuli ja erilaiset muut merkit ja oireet, kuten hikoilu, vatsan kouristelu, mioosi ja lisääntynyt syljeneritys), on potilaalle annettava atropiinisulfaattia (0,25 mg ihon alle), ellei se ole kliinisesti vasta-aiheista (ks. kohta 4.8). Näitä oireita voi ilmetä irinotekaani-infusion annon aikana tai pian heti sen jälkeen, ja niiden ajatellaan liittyvän irinotekaaniin kanta-aineen antikoliiniesteraasiaktiivisuuteen. Niitä odotetaan esiintyvän useammin suurempien irinotekaaniannosten yhteydessä.

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on astma. Jos potilaalle kehittyy akuutti ja vakava kolinerginen oireyhtymä, suositellaan, että hänelle seuraavien irinotekaani-annosten yhteydessä annetaan estohoitoa atropiinisulfaattia.

## Hengityshäiriöt

Interstitiaalinen keuhkosairaus, joka ilmenee keuhkoinfiltraatteina, on melko harvinainen irinotekaanihoidon aikana. Interstitiaalinen keuhkosairaus voi olla kuolemaan johtava. Riskitekijöitä, jotka mahdollisesti liittyvät interstitiaalisen keuhkosairauden kehittymiseen, ovat keuhkotoksisten lääkevalmisteiden käyttö, sädehoito ja kasvupesäkkeitä stimuloivat tekijät (CSF). Riskiryhmään kuuluvien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hengitysoireiden varalta sekä ennen irinotekaanihoitoa että sen aikana.

## Ekstravasaatio

Vaikka irinotekaani ei olekaan tunnettu nesterakkuloiden aiheuttaja, varovaisuutta on noudatettava ekstravasaation välttämiseksi ja infuusiokohdan seuraamiseksi tulehduksen merkkien varalta. Ekstravasaation sattuessa suositellaan ihoalueen huuhtelua ja hoitamista jäällä.

## Iäkkäät potilaat

Koska iäkkään potilaan elintoiminnot, erityisesti maksan toiminta, ovat useammin heikentyneet, on noudatettava varovaisuutta kun valitaan annos tähän potilasryhmään kuuluville (ks. kohta 4.2).

## Potilaat, joilla on krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos

Potilaalle ei saa antaa irinotekaanihoitoa ennen kuin hän on toipunut suolitukoksesta (ks. kohta 4.3).

## Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Seerumin kreatiniini- tai veren ureatyypipitoisuuksien on havaittu kasvaneen. Joissakin tapauksissa on ilmennyt munuaisten akuuttia vajaatoimintaa. Näiden tapahtumien on yleensä ajateltu johtuvan infektiokomplikaatioista tai pahoinvointiin, oksenteluun tai ripuliin liittyvästä kuivumisesta. Harvinaisissa tapauksissa on raportoitu myös tuumorilyysioireyhtymästä johtuvaa munuaisten toimintahäiriötä. Lisäksi valmisteiden käytöstä tämän potilasryhmän hoitoon ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## Sädehoito

Aiemmin sädehoitoa lantion/vatsan alueelle saaneilla potilailla on suurempi luumyläntymisen riski irinotekaanihoidon jälkeen. Lääkäreiden on noudatettava varovaisuutta hoitaessaan potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet laaja-alaista sädehoitoa (esim. > 25 % luuytimestä sädetetty kuuden viikon sisällä ennen irinotekaanihoidon aloittamista). Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

## Sydänhäiriöt

Sydänlihaksen iskeemisiä tapahtumia on havaittu irinotekaanihoidon jälkeen pääasiassa potilailla, joilla on taustalla jokin sydänsairaus, sydänsairauden muita tunnettuja riskitekijöitä tai jotka ovat saaneet aiemmin sytotoksista kemoterapiaa (ks. kohta 4.8).

Siksi tunnettuja riskitekijöitä omaavia potilaita on seurattava tarkoin ja on pyrittävä minimoimaan kaikki riskitekijät, joihin on mahdollista vaikuttaa (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia).

## Verisuonihäiriöt

Irinotekaani on harvinaisissa tapauksissa yhdistetty tromboembolisiin tapahtumiin (keuhkoembolia, laskimotromboosi ja valtimon tromboembolia) potilailla, joilla on monia riskitekijöitä taustalla olevan kasvaimen lisäksi.

## Immunosuppressiiviset vaikutukset / Lisääntynyt infektiokerkyys

Jos potilaalle, jonka immunipuolustus on heikentynyt kemoterapia-aineiden (mukaan lukien irinotekaani) käytön vuoksi, annetaan eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, seurauksena voi olla vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antoa irinotekaanin saavalle potilaalle olisi vältettävä. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste niille voi olla heikentynyt.

### Apuaineet

Koska tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### Muut

Harvinaisissa tapauksissa on todettu munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota tai verenkiertokollapsi potilailla, joilla on ollut ripuliin ja/tai oksenteluun liittyvä elimistön kuivumistila tai sepsis.

Raskaudenehkäisystä on huolehdittava hoidon ajan sekä vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Irinotekaaniin samanaikainen käyttö P450 3A4 -sytokromia (CYP3A4) voimakkaasti estävien (esim. ketokonatsoli) tai indusoivien (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, mäkikuisma) lääkeaineiden kanssa voi muuttaa irinotekaaniin metaboliaa, joten samanaikaista annostelua on vältettävä (ks. kohta 4.5).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Irinotekaaniin ja hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois. Koska irinotekaaniin on antikoliinierastaatiivisuutta, se saattaa pidentää suksametoniin hermo-lihasliitosta salpaavia vaikutuksia ja kumota ei-depolarisoivien vaikuttavien aineiden hermo-lihasliitossalpauksen.

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että CYP3A4:ta indusoivien antikonvulsivisten lääkevalmisteiden (esim. karbamatsepiiniin, fenobarbitaalin tai fenytoiiniin) samanaikainen käyttö pienentää altistusta irinotekaaniin, SN-38:lle ja SN-38:n glukuronidille ja heikentää farmakodynaamisia vaikutuksia. Tällaisten antikonvulsivisten lääkevalmisteiden vaikutukset näkyivät SN-38:n ja SN-38G:n AUC-arvojen pienemisenä vähintään puoleen. Sytokromi P450 3A4 -entsyymien induktion lisäksi glukuronidaation ja sapenerityksen lisääntyminen saattaa vähentää altistusta irinotekaaniin ja sen metaboliiteille.

Eräissä tutkimuksissa osoitettiin, että samanaikainen ketokonatsolin antaminen pienensi aminopentanohapon (APC) AUC-arvoa 87 % ja suurensi SN-38:n AUC-arvoa 109 % verrattuna irinotekaani-yksilälääkehoitoon.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden tiedetään estävän (esim. ketokonatsoli) tai indusoivan (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini) sytokromi P450 3A4 -entsyymien välittämää vaikuttavan aineen metaboliaa. Irinotekaaniin antaminen samanaikaisesti tätä metaboliareittiä käyttävän estävän tai indusoivan lääkeaineen kanssa saattaa muuttaa irinotekaaniin metaboliaa ja sitä tulisi välttää (ks. kohta 4.4).

Pienessä farmakokineettisessä tutkimuksessa (n = 5), jossa potilaat saivat samanaikaisesti 350 mg/m<sup>2</sup> irinotekaanin ja 900 mg mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), irinotekaaniin aktiivisen metaboliitin SN-38:n pitoisuus plasmassa pieneni 42 %. Mäkikuisma pienentää SN-38:n pitoisuutta plasmassa. Siksi mäkikuismaa ei saa antaa samanaikaisesti irinotekaaniin kanssa (ks. kohta 4.3).

5-fluorourasiilin ja foliinihapon samanaikainen anto monilääkehoidossa ei muuta irinotekaanin farmakokinetiikkaa.

Atatsanaviirisulfaatti: Atatsanaviirisulfaatin (CYP3A4:n ja UTG1A1:n estäjä) samanaikainen anto voi suurentaa systeemistä altistusta irinotekaanin aktiiviselle metaboliitille, SN-38:lle. Lääkäriin on otettava tämä huomioon näiden lääkkeiden samanaikaisessa annossa.

#### Kaikille solunsalpaajille yhteiset yhteisvaikutukset

Antikoagulantteja käytetään yleisesti, koska kasvainsairauksiin liittyy lisääntynyt tromboottisten tapahtumien riski. Jos K-vitamiinin pelkistymistä estävien antikoagulanttien käyttö on tarpeen, INR (International Normalised Ratio) -arvoa on seurattava tiheämmin, koska näiden lääkkeiden terapeutinen indeksi on kapea, veren trombogeenisuus vaihtelee suuresti samalla henkilöllä ja on mahdollista, että oraalisten antikoagulanttien ja syövän hoitoon käytettyjen solunsalpaajien välillä esiintyy yhteisvaikutuksia.

#### *Samanaikainen käyttö vasta-aiheista*

- Keltakuumerokote: Kuolemaan johtavan yleistyneen reaktion riski rokotteesta johtuen.

#### *Samanaikaista käyttöä ei suositella*

- Elävät heikennetyt rokotteet (paitsi keltakuumerokote): Systeemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden riski. Riski on suurempi potilailla, joiden immuunipuolustus on valmiiksi heikentynyt perussairauden vuoksi. Käytä inaktivoitua rokotetta, jos sellainen on olemassa (polio).
- Fenytoniini: Kouristusten riski voi suurentua, sillä sytoksinen lääkeaine voi heikentää fenytoiniin imeytymistä ruoansulatuskanavasta.

#### *Samanaikaista käyttöä harkittava*

- Siklosporiini, takrolimuusi: Liiallinen immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferaation riski.

Setuksimabin vaikutuksesta irinotekaanin turvallisuusprofiiliin tai päinvastoin ei ole näyttöä.

Yhdessä tutkimuksessa irinotekaanipitoisuudet olivat pelkästään irinotekaani/5-FU/FA-yhdistelmää saaneilla samanlaiset kuin niillä, jotka saivat sitä yhdessä bevasitsumabin kanssa. Irinotekaanin aktiivisen metaboliitin, SN-38:n, pitoisuudet analysoitiin potilaiden alaryhmässä (noin 30 potilasta / hoitoryhmä). SN-38-pitoisuudet olivat keskimäärin 33 % suuremmat, jos potilas sai irinotekaani/5-FU/FA-yhdistelmää yhdessä bevasitsumabin kanssa verrattuna pelkkää irinotekaani/5-FU/FA-hoitoa saaneisiin. Koska tulokset vaihtelivat potilaiden välillä suuresti ja otos oli pieni, ei ole varmaa, johtuiko SN-38-pitoisuuksien suureneminen bevasitsumabista. Ripulin ja leukopenian haittavaikutusepisodit lisääntyivät hieman. Irinotekaaniannoksen pienentämistä ilmoitettiin useammin niillä potilailla, jotka saivat irinotekaani/5-FU/FA-yhdistelmää yhdessä bevasitsumabin kanssa.

Jos potilaalle kehittyy bevasitsumabin ja irinotekaanin yhdistelmähoidon yhteydessä vakava ripuli, leukopenia tai neutropenia, irinotekaaniannosta on muutettava siten kuin on kerrottu kohdassa 4.2.

Lääkeaineinteraktioita selvittävässä tutkimuksessa bevasitsumabilla ei havaittu merkittävää vaikutusta irinotekaanin tai sen aktiivisen metaboliitin, SN38:n, farmakokinetiikkaan. Tämä ei kuitenkaan sulje pois mahdollisuutta toksisuuden lisääntymiseen näiden lääkeaineiden farmakologisiin ominaisuuksiin perustuen.



## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja irinotekaanin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten tuloksiin ja irinotekaanin vaikutusmekanismiin perustuen irinotekaanin ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa irinotekaanilla. Hoidon hyötyjä tulee punnita suhteessa sikiöön mahdollisesti kohdistuviin riskeihin jokaisen tapauksen kohdalla erikseen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Naisten ja miesten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi on käytettävä ehkäisyä sekä hoidon aikana että vähintään 1 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Myös miesten on käytettävä ehkäisyä sekä hoidon aikana että vähintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

### Imetys

Imettävien rottien maidosta on mitattu <sup>14</sup>C-irinotekaanin. Ei tiedetä, erittykö irinotekaanin ihmisen rintamaitoon. Koska hoito saattaa aiheuttaa imetettävälle lapselle haittavaikutuksia, irinotekaanin on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Irinotekaanin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoa. Eläimillä on havaittu irinotekaanin haitallisia vaikutuksia jälkeläisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita on varoitettava siitä, että huimausta tai näköhäiriöitä voi mahdollisesti esiintyä 24 tunnin ajan irinotekaanin hoidon antamisen jälkeen, ja heitä on kehoitettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos näitä oireita ilmaantuu.

## 4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa mainitut haittavaikutukset viittaavat irinotekaaniin. Ei ole näyttöä, että setuksimabi vaikuttaisi irinotekaanin turvallisuusprofiiliin tai päinvastoin. Setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoitossa ilmoitetut lisähaittavaikutukset olivat samoja, joita odotetaan esiintyvän setuksimabin käytön yhteydessä (kuten aknetyypinen ihottuma 88 %:lla). Katso valmisteyhteenvedosta tiedot haittavaikutuksista, joita ilmenee irinotekaanin ja setuksimabin yhdistelmähoitossa, ja katso myös kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Katso bevasitsumabin valmisteyhteenvedosta tiedot haittavaikutuksista, joita ilmenee bevasitsumabin ja irinotekaanin yhdistelmähoitossa.

Haittavaikutukset, joita on raportoitu kapesitabiini-irinotekaanin yhdistelmähoitossa kapesitabiinimonoterapiassa havaittujen haittojen lisäksi tai joita on esiintynyt enemmän kuin kapesitabiinimonoterapiassa: *hyvin yleiset, kaikki asteet*: tromboosi/embolia; *yleiset, kaikki asteet*: yliherkkyysoireyhtymä, sydänlihaksen iskemia/infarkti; *yleiset, asteet 3 ja 4*: kuumeinen neutropenia. Katso täydelliset tiedot kapesitabiinin haittavaikutuksista sen valmisteyhteenvedosta.

Vaikeusasteen 3 ja 4 haittavaikutukset, joita on raportoitu kapesitabiini-irinotekaanin bevasitsumabin yhdistelmähoitossa kapesitabiinimonoterapiassa havaittujen haittojen lisäksi tai joita on esiintynyt enemmän kuin kapesitabiinimonoterapiassa: *yleiset, asteet 3 ja 4*: neutropenia, tromboosi/embolia, hypertensio ja sydänlihaksen iskemia/infarkti. Katso täydelliset tiedot kapesitabiinin ja bevasitsumabin haittavaikutuksista niiden valmisteyhteenvedoista.

Seuraavassa mainitut haittavaikutukset liittyvät mahdollisesti tai todennäköisesti irinotekaanin annosteluun ja niitä on ilmoitettu yksilääkehoitoa suositeltuna 350 mg/m<sup>2</sup> annoksena saaneilla 765 potilaalla sekä 145 potilaalla, jotka olivat saaneet monilääkehoitona irinotekaanin ja 5-FU/FA:ta suositeltuna joka toinen viikko annettavina 180 mg/m<sup>2</sup> annoksina.

Irinotekaanin yleisimmät ( $\geq 1/10$ ) annosta rajoittavat haittavaikutukset ovat viivästynyt ripuli (esiintyy yli 24 tunnin kuluttua annostelusta) ja verihäiriöt, mukaan lukien neutropenia, anemia ja trombosytopenia.

#### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yhteenveto on esitetty alla olevassa taulukossa MedDRA:n yleisyysluokituksen mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

<b>Elinjärjestelmä</b>	
<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Infektiot</b>	
Melko harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota tai kardiosirkulatorista vajaatoimintaa on havaittu potilailla, joilla oli sepsis.</li> </ul>
Tuntematon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sieni-infektiot (esim. <i>Pneumocystis jirovecii</i> aiheuttama keuhkokuume, bronkopulmonaalinen aspergilloosi, systeeminen kandidiaasi)</li> <li>Virusinfektiot (esim. Herpes zoster, influenssa, hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen, sytomegaloviruksen aiheuttama koliitti)</li> </ul>
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleinen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia (palautuva, ei kumulatiivinen)</li> <li>Anemia</li> <li>Trombosytopenia monilääkehoidossa</li> <li>Infektioepisodeja yksilääkehoidossa</li> </ul>
Yleinen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kuumeinen neutropenia</li> <li>Infektioepisodeja monilääkehoidossa</li> <li>Infektioepisodeja vakavaan neutropeniaan liittyen ja johtaan kuolemaan kolmessa tapauksessa</li> <li>Trombosytopenia yksilääkehoidossa</li> </ul>
Tuntematon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ilmoitettu yksi perifeerisen trombosytopenian tapaus, johon liittyi trombosyyttien vasta-aineita.</li> </ul>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lievät allergiset reaktiot</li> </ul>
Harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot</li> </ul>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Tuntematon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tuumorilyysioireyhtymä</li> </ul>
<b>Hermosto</b>	
Hyvin harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ohimenevät puhehäiriöt</li> </ul>
<b>Sydän</b>	
Harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypertensio infuusion aikana tai sen jälkeen</li> </ul>
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Melko harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interstitiaalinen keuhkosairaus keuhkofiltraattien muodossa</li> <li>Varhaisvaikutukset, esim. dyspnea</li> </ul>

<b>Elinjärjestelmä</b>	
<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vakava viivästynyt ripuli</li> <li>• Vakava pahoinvointi ja oksentelu yksilääkehoidossa</li> </ul>
Yleinen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vakava pahoinvointi ja oksentelu monilääkehoidossa</li> <li>• Dehydraatioepisodeja (ripuliin ja/tai oksenteluun liittyen)</li> <li>• Irinotekaaniin ja/tai loperamidiin liittyvä ummetus</li> </ul>
Melko harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudomembranoottinen koliitti (yksi bakteriologisesti dokumentoitu tapaus: <i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Munuaisten vajaatoiminta, hypotensio tai kardiosirkulatorinen vajaatoiminta ripuliin ja/tai oksenteluun liittyvän dehydraation vuoksi</li> <li>• Suolitukos, ileus, gastrointestinaalinen verenvuoto</li> </ul>
Harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koliitti, ml. tyflitti, iskeeminen ja ulseratiivinen koliitti</li> <li>• Suolen perforaatio</li> <li>• Muita lieviä vaikutuksia, ml. ruokahaluttomuus, vatsakipu ja limakalvotulehdus.</li> <li>• Oireinen tai oireeton haimatulehdus</li> </ul>
Maksa ja sappi	
Harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maksan rasvoittuminen</li> <li>• Rasvamaksatulehdus</li> </ul>
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecia (palautuva)</li> </ul>
Melko harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lieviä ihoreaktioita</li> </ul>
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Varhaisvaikutukset, esim. lihassupistukset tai -spasmit ja parestesia</li> </ul>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuume ilman infektiota ja ilman samanaikaista vakavaa neutropeniaa yksilääkehoidossa</li> </ul>
Yleinen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuume ilman infektiota ja ilman samanaikaista vakavaa neutropeniaa monilääkehoidossa</li> <li>• Vakava ohimenevä akuutti kolinerginen oireyhtymä (pääasialliset oireet määriteltiin seuraavasti: aikainen ripuli ja useat muut erilaiset oireet, esim. vatsakipu, konjunktiviitti, nuha, hypotensio, vasodilataatio, hikoilu, vilunväreet, huonovointisuus, heitehuimaus, näköhäiriöt, myoosi, kyynelvuoto ja lisääntynyt syljeneritys)</li> <li>• Astenia</li> </ul>
Melko harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuusiopaikan reaktiot</li> </ul>
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monilääkehoidossa havaittiin seerumin transaminaasien, alkaliinifosfataasin tai bilirubiinin ohimeneviä (1. ja 2. asteen) tasoja kun progressiivista maksametastaasia ei ollut.</li> </ul>
Yleinen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yksilääkehoidossa havaittiin seerumin transaminaasien, alkaliinifosfataasin tai bilirubiinin ohimenevää ja lievää tai kohtalaista nousua kun progressiivista maksametastaasia ei ollut.</li> <li>• Monilääkehoidossa, seerumin bilirubiinin ohimeneviä 3. asteen tasoja</li> <li>• Seerumin kreatiniinin tason ohimenevää lievää tai kohtalaista nousua</li> </ul>
Harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokalemia ja hyponatemia</li> </ul>
Hyvin harvinainen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amylaasi- ja/tai lipaasitasojen nousua</li> </ul>

### Infektiot

Harvinaisissa tapauksissa on todettu munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota tai kardiosirkulatorista vajaatoimintaa sepsispotilailla.

### Veri ja imukudos

Neutropenia on annosta rajoittava toksinen vaikutus. Neutropenia oli palautuvaa eikä se kumuloitunut. Mediaaniaika pienimpään arvoon (nadir) oli 8 vuorokautta riippumatta siitä, miten valmistetta käytettiin yksilääke- tai monilääkehoidossa.

#### Yksilääkehoidossa:

Neutropeniaa havaittiin 78,7 %:lla potilaista, ja 22,6 %:lla potilaista se oli vakavaa (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm<sup>3</sup>). Arvioitavissa olevista hoitokerroista 18 %:ssa neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm<sup>3</sup>, mukaan luettuna 7,6 %, joissa neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm<sup>3</sup>.

Täysi toipuminen tapahtui yleensä 22. vuorokautteen mennessä.

Kuumetta raportoitiin esiintyneen vakavan neutropenian yhteydessä 6,2 %:lla potilaista ja 1,7 %:ssa hoitokerroista.

Infektioepisodeja esiintyi noin 10,3 %:lla potilaista (2,5 % hoitokerroista), ja ne liittyivät vakavaan neutropeniaan noin 5,3 %:lla potilaista (1,1 % hoitokerroista) ja kahdessa tapauksessa ne johtivat kuolemaan.

Anemiaa raportoitiin noin 58,7 %:lla potilaista (8 %:lla hemoglobiiniarvot < 8 g/dl ja 0,9 %:lla < 6,5 g/dl).

Trombosytopeniaa (< 100 000 solua/mm<sup>3</sup>) todettiin 7,4 %:lla potilaista ja 1,8 %:ssa hoitokerroista, mukaan luettuna 0,9 %:lla potilaista, joilla trombosyyttimäärä oli ≤ 50,000 solua/mm<sup>3</sup> (0,2 % hoitokerroista).

Lähes kaikki potilaat toipuivat 22. vuorokautteen mennessä.

#### Monilääkehoidossa:

Neutropeniaa havaittiin 82,5 %:lla potilaista, ja 9,8 %:lla potilaista se oli vakavaa (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm<sup>3</sup>).

Arvioitavissa olevista hoitokerroista 67,3 %:ssa neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm<sup>3</sup>, mukaan luettuna 2,7 %, joissa neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm<sup>3</sup>.

Täysi toipuminen saavutettiin yleensä 7–8 vuorokaudessa.

Kuumetta raportoitiin esiintyneen vakavan neutropenian yhteydessä 3,4 %:lla potilaista ja 0,9 %:ssa hoitokerroista.

Infektioepisodeja esiintyi noin 2 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitokerroista), ja niihin liittyi vakavaa neutropeniaa noin 2,1 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitokerroista). Yhdessä tapauksessa tämä johti kuolemaan.

Anemiaa raportoitiin 97,2 %:lla potilaista (2,1 %:lla hemoglobiiniarvot < 8 g/dl).

Trombosytopeniaa (< 100 000 solua/mm<sup>3</sup>) todettiin 32,6 %:lla potilaista ja 21,8 %:ssa hoitokerroista.

Vakavaa trombosytopeniaa (≤ 50 000 solua/mm<sup>3</sup>) ei havaittu.

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu yhdestä perifeerisen trombosytopenian tapauksesta, johon liittyi trombosyyttivasta-aineiden muodostumista.

### Immuunijärjestelmä

Lievistä allergiareaktioista on ilmoitettu melko harvinaisissa tapauksissa ja anafylaktisia/anafylaksin kaltaisista reaktioista harvinaisissa tapauksissa.

### Hermosto

Irinotekaanin markkinoille tulon jälkeen on hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu irinotekaani-infuusioihin liittyvistä korjaantuvista puhekyvyn häiriöistä.

### Sydän

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu infuusion aikana tai sen jälkeen esiintyneestä kohonneesta verenpaineesta.

### Hengityselimet

Interstitiaalinen keuhkosairaus, joka ilmenee keuhkoinfiltraatteina, on irinotekaanihoidon aikana melko harvinaista. Varhaisvaikutuksia, kuten hengenahdistusta, on ilmoitettu esiintyneen (ks. kohta 4.4).

### Ruoansulatuselimistö

#### *Viivästynyt ripuli*

Ripuli (alkaa yli 24 tunnin kuluttua annostelusta) on irinotekaanin annosta rajoittava toksisuus.

#### Yksilääkehoidossa:

Vakavaa ripulia ilmaantui 20 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia. Arvioitavissa olevien hoitokertojen aikana 14 %:lla esiintyy vakavaa ripulia. Mediaaniaika irinotekaani-infusiosta ensimmäisen ripuliulosteen ilmaantumiseen oli viisi vuorokautta.

#### Monilääkehoidossa:

Vakavaa ripulia ilmaantui 13,1 %:lle potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia. Arvioitavissa olevien hoitokertojen aikana 3,9 %:lla esiintyy vakavaa ripulia.

Ilmoitusten perusteella pseudomembranoottinen koliitti on melko harvinainen haittavaikutus. Yksi tapaus on dokumentoitu bakteriologisesti (*Clostridium difficile*).

#### *Pahoinvointi ja oksentelu*

##### Yksilääkehoidossa:

Pahoinvointi ja oksentelu olivat vaikeita noin 10 %:lla potilaista, joita hoidettiin antiemeeteillä.

##### Monilääkehoidossa:

Vaikeaa pahoinvointia (2,1 %) ja oksentelua (2,8 %) ilmeni monilääkehoidoissa vähemmän kuin pelkkää irinotekaaania käytettäessä.

#### *Kuivuminen*

Ripuliin ja/tai oksenteluun yleisesti liittyvää kuivumista on ilmoitettu.

Joillakin potilailla on ilmoitettu munuaisten vajaatoimintaa, silloin kun potilaalla on ollut ripulin ja/tai oksentelun aiheuttamaa kuivumista.

#### *Muut ruoansulatuselimistön häiriöt*

Irinotekaanin ja/tai loperamidin käyttöön liittyvää ummetusta on havaittu

- pelkkää irinotekaaania käytettäessä alle 10 %:lla potilaista
- monilääkehoidossa 3,4 %:lla potilaista.

Joissakin tapauksissa on ilmoitettu suolitukos tai maha-suolikanavan verenvuoto sekä muutamassa harvinaisessa tapauksessa koliitti, mukaan lukien umpisuolitulehdus sekä iskeeminen ja haavainen koliitti. Joissakin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu suolen puhkeama. Muita, lieviä vaikutuksia ovat olleet ruokahaluttomuus, vatsakipu ja limakalvontulehdus.

Irinotekaanihoitoon on joissakin harvinaisissa tapauksissa yhdistetty oireinen tai oireeton haimatulehdus.

### Maksa ja sappi

Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu maksan rasvoittumisesta ja rasvamaksatulehduksesta (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

### Iho ja ihonalainen kudος

Hiustenlähtö oli hyvin yleinen, korjaantuva haittavaikutus. Lieviä ihoreaktioita on ilmoitettu, mutta ne ovat melko harvinaisia.

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Varhaisvaikutuksia, kuten lihassupistuksia tai -kouristuksia ja tuntoharhoja, on ilmoitettu.

## Yleisoireet ja infuusiokohdassa todettavat haitat

### *Akuutti kolinerginen oireyhtymä*

Vaikea, ohimenevä akuutti kolinerginen oireyhtymä havaittiin 9 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää irinotekaania, ja 1,4 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa. Tärkeimmiksi oireiksi määriteltiin varhainen ripuli ja erilaiset muut oireet, kuten vatsakipu, silmän sidekalvotulehdus, riniitti, hypotensio, vasodilataatio, hikoilu, vilunväreet, huonovointisuus, heitehuimaus, näköhäiriöt, mioosi, kyynelvuoto ja lisääntynyt syljeneritys. Ne ilmenivät irinotekaani-infuusion aikana tai ensimmäisten 24 tunnin sisällä infuusiosta. Niiden ajatellaan liittyvän irinotekaaniin kanta-aineen antikoliinesteriä aktiivisuuteen, ja niitä odotetaan esiintyvän useammin suurempien irinotekaaniannosten yhteydessä. Oireet häviävät atropiinin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Astenia oli vaikeaa alle 10 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää irinotekaania, ja 6,2 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa. Syy-yhteyttä irinotekaaniin ei ole osoitettu selkeästi. Kuumetta ilman infektiota ja samanaikaista vaikeaa neutropeniaa esiintyi 12 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää irinotekaania, ja 6,2 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitoa.

Lieviä infuusiokohdan reaktioita on ilmoitettu esiintyneen, mutta ne ovat melko harvinaisia.

## Tutkimukset

### *Laboratoriotutkimukset*

Pelkkää irinotekaania käytettäessä ilmeni ohimenevää ja lievää tai kohtalaista seerumin transaminaasiarvojen suurenemista 9,2 %:lla potilaista, alkalisen fosfataasiarvon suurenemista 8,1 %:lla ja bilirubiiniarvon suurenemista 1,8 %:lla potilaista, joilla ei ollut etenevää maksametastaasia.

Ohimenevää ja lievää tai kohtalaista seerumin kreatiinipitoisuuksien suurenemista ilmeni 7,3 %:lla potilaista. Yhdistelmähoidossa todettiin ohimenevää (1. ja 2. asteen) ALAT-arvon suurenemista 15 %:lla, ASAT-arvon suurenemista 11 %:lla, alkalisen fosfataasiarvon suurenemista 11 %:lla ja bilirubiiniarvon suurenemista 10 %:lla potilaista, joilla ei ollut etenevää maksametastaasia. Ohimenevää 3. asteen arvojen suurenemista esiintyi edellä mainituissa parametreissa vastaavasti 0 %:lla, 0 %:lla, 0 %:lla ja 1 %:lla potilaista. Neljännen asteen muutoksia ei esiintynyt.

Amylaasi- ja/tai lipaasiarvojen suurenemista on raportoitu hyvin harvoin.

Hypokalemiaa ja hyponatremiaa, jotka liittyivät enimmäkseen ripuliin ja oksenteluun, on ilmoitettu vain harvoin.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia, joissa suositeltu hoitoannos on ylittynyt enintään noin kaksinkertaisesti, on ilmoitettu. Tällaiset annokset voivat olla kuolemaan johtavia. Ilmoitetuista haittavaikutuksista tärkeimmät olivat vakava neutropenia ja vakava ripuli. Irinotekaaniin ei ole tunnettua vastalääkettä. Maksimaalinen elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava ripulista johtuvan elimistön kuivumisen estämiseksi ja mahdollisten infektiokomplikaatioiden hoitamiseksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset lääkkeet, ATC-koodi: L01XX19

#### Vaikutusmekanismi

Irinotekaani on puolisynteettinen kamptotesiinin johdos. Se on antineoplastinen aine, joka spesifisesti estää DNA:n topoisomeraasi I:tä. Irinotekaani metaboloituu karboksyyliesteriänsä vaikutuksesta useimmissa kudoksissa SN-38:ksi, joka on todettu irinotekaania aktiivisemmaksi puhdistetussa topoisomeraasi I:ssä ja irinotekaania sytotoksisemmaksi useissa hiiren ja ihmisen kasvainsolulinjoissa. DNA:n topoisomeraasi I:n esto irinotekaanilla tai SN-38:lla aiheuttaa yksiketjuisen DNA:n vaurioita, jotka salpaavat DNA:n replikaatiohaarukan ja aiheuttavat sytotoksisuuden. Tämä sytotoksinen aktiivisuus on todettu ajasta riippuvaiseksi ja S-faasispesifiseksi.

P-glykoproteiinin MDR ei tunnista irinotekaania eikä SN-38:aa merkittävässä määrin *in vitro*, ja irinotekaanilla ja SN-38:lla on sytotoksista aktiivisuutta doksorubisiini- ja vinblastiiniresistenttejä solulinjoja vastaan.

Irinotekaanilla on lisäksi laaja antituumorivaikutus *in vivo* hiiren kasvainmalleissa (P03 haimatiehyyen adenokarsinooma, MA16/C nisän adenokarsinooma, C38 ja C51 koolonin adenokarsinoomat) ja ihmisen vieraslajisieriteissä (Co-4 koolonin adenokarsinooma, Mx-1 nisän adenokarsinooma, ST-15 ja SC-16 mahalaukun adenokarsinoomat). Irinotekaani on aktiivinen myös P-glykoproteiini MDR:ää ilmentävissä kasvaimissa (vinkristiinille ja doksorubisiinille resistentit P388-leukemiat).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Irinotekaanin antituumorivaikutuksen lisäksi sen tärkein farmakologinen vaikutus on asetyylikoliiniesteriänsä esto.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### ***Metastasoituneen kolorektaalikarsinooman ensilinjan yhdistelmähoito***

##### *Yhdistelmähoito 5-FU/FA:n kanssa*

Yhdessä vaiheen III tutkimuksessa 385:lle aiemmin hoitamattomalle potilaalle, joilla oli metastaattinen kolorektaalisyöpä, annettiin irinotekaania joko kahden viikon välein (ks. kohta 4.2) tai viikoittain. Kahden viikon välein toteutettavassa hoidossa annetaan ensimmäisenä päivänä ensin 180 mg/m<sup>2</sup> irinotekaania, liuosta varten, ja sitten infuusiona foliinihappoa (200 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona laskimoon) ja 5-fluorourasiilia (400 mg/m<sup>2</sup> boluksena laskimoon ja sen jälkeen 600 mg/m<sup>2</sup> 22 tunnin infuusiona laskimoon). Toisena päivänä foliinihappoa ja 5-fluorourasiilia annetaan samoina annoksina ja hoito-ohjelmina. Kerran viikossa toteutettavassa hoidossa annetaan 6 viikon ajan irinotekaania 80 mg/m<sup>2</sup>, ja sen jälkeen infuusiona foliinihappoa (500 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin infuusiona laskimoon) ja sitten 5-fluorourasiili-infuusio (2300 mg/m<sup>2</sup> 24 tunnin infuusiona laskimoon).

Monilääkehoitotutkimuksessa, jossa käytettiin edellä kuvattuja kahta hoito-ohjelmaa, irinotekaaniin tehoa arvioitiin 198 hoidetulla potilaalla:

	Yhdistelmähoito (n=198)		Viikoittainen annostus (n=50)		Annostus 2 viikon välein (n=148)	
	Irinotekaani +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekaani +5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekaani +5-FU/FA	5-FU/FA
Vasteen saaneita (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-arvo	<0,001		0,045		0,005	
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kk)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-arvo	<0,001		NS		0,001	
Vasteen mediaani kesto aika (kk)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-arvo	NS		0,043		NS	
Vasteen mediaani kesto aika ja stabilisaatio (kk)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-arvo	<0,001		NS		0,003	
Hoidon epäonnistumiseen kulunut mediaaniaika (kk)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-arvo	0,0014		NS		<0,001	
Mediaani elossaolo aika (kk)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-arvo	0,028		NS		0,041	

\* protokollan mukaisen väestön mukaan; 5-FU = 5-fluorourasiili; FA = foliinihappo; NS = ei merkitsevä

Vakavaa ripulia esiintyi 44,4 %:lla potilaista, jotka saivat kerran viikossa annosteltuna yhdistelmähoitona irinotekaania yhdessä 5-FU/FA:n kanssa, ja 25,6 %:lla potilaista, joita on hoidettu pelkästään 5-FU/FA:lla. Vakavaa neutropeniaa (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm<sup>3</sup>) esiintyi 5,8 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona irinotekaania ja 5-FU/FA:ta, ja 2,4 %:lla potilaista, jotka saivat pelkästään 5-FU/FA:ta.

Lisäksi mediaaniaika toimintakyvyn selkeään huononemiseen oli irinotekaania saaneessa ryhmässä merkitsevästi pitempi kuin pelkkää 5-FU/FA:ta saaneessa ryhmässä (p = 0,046).

Elämänlaatua arvioitiin tässä vaiheen III tutkimuksessa EORTC QLQ-C30-kyselylomakkeella. Aika elämänlaadun selkeään huononemiseen oli yhdenmukaisesti pitempi irinotekaania saaneiden ryhmissä. Irinotekaania sisältänyttä yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä yleinen terveydentila/elämänlaatu parani hieman, vaikkakaan ei merkitsevästi enemmän, mikä osoittaa, että irinotekaani oli monilääkehoidossa tehokas elämänlaatua heikentämättä.



### *Yhdistelmähoito bevasitumabin kanssa*

Kolmannen vaiheen satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin bevasitumabin ja irinotekaani/5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa ensilinjan hoitona metastasoituneessa koolon- tai peräsuolikarsinoomassa (tutkimus AVF2107g). Bevasitumabin lisääminen irinotekaani/5-FU/FA-yhdistelmään paransi kokonaiseloönjäämistä tilastollisesti merkitsevästi. Kliininen hyöty, jota mitattiin kokonaiseloönjäämisena, todettiin kaikissa ennalta määritellyissä potilasalaryhmissä, mukaan lukien ne, joissa potilaat oli määritelty iän, sukupuolen, toimintakyvyn asteen, primaarikasvaimen sijainnin, affisioituneiden elinten lukumäärän ja metastasoituneen taudin keston suhteen. Katso myös bevasitumabin valmisteyhteenveto.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto AVF2107g-tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista.

	Hoitoryhmä 1 Irinotekaani/5-FU/FA/lume	Hoitoryhmä 2 Irinotekaani/5-FU/FA/bevasitumabi <sup>a</sup>
Potilaiden lukumäärä	411	402
Kokonaiseloönjääminen		
<i>Mediaaniaika (kk)</i>	15,6	20,3
<i>95 %:n luottamusväli</i>	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<i>Riskisuhde <sup>b</sup></i>		0,660
<i>p-arvo</i>		0,00004
Progressioton eloonjääminen (PFS)		
<i>Mediaaniaika (kk)</i>	6,2	10,6
<i>Riskisuhde <sup>b</sup></i>		0,54
<i>p-arvo</i>		<0,0001
Kokonaisvaste		
<i>Osuus (%)</i>	34,8	44,8
<i>95 %:n luottamusväli</i>	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<i>p-arvo</i>		0,0036
Vasteen kesto aika		
<i>Mediaaniaika (kk)</i>	7,1	10,4
<i>25–75 persentiili (kk)</i>	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg joka toinen viikko; <sup>b</sup> suhteessa verrokkiryhmään.

### *Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa*

EMR 62 202-013: Satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabia yhdistettynä irinotekaaniin ja infusoitavaan 5-fluorourasiiliin/foliinihappoon (5-FU/FA) (599 potilasta) sekä samaa kemoterapiaa yksinään (599 potilasta) potilailla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa metastoittaiseen sairauteen. Niiden potilaiden, joiden kasvain ilmensi villityypin KRAS-geeniä, osuus oli 64 % siitä potilasryhmästä, jonka KRAS-tila voitiin määrittää. Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tutkimuksessa tehon osalta saaduista tuloksista:

Muuttuja/tunnusluku	Kokonaisryhmä		Villityypin KRAS-geeniä ilmentävä ryhmä	
	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
<b>ORR</b>				
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)
p-arvo	0,0038		0,0025	
<b>PFS</b>				
Riskisuhde (95 % CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-arvo	0,0479		0,0167	
CI = confidence interval eli luottamusväli, FOLFIRI = irinotekaani yhdessä infusoitavan 5-FU/FA:n kanssa, ORR = objective response rate eli objektiivinen vaste (potilaat, joilla oli täydellinen vaste tai osittainen vaste), PFS = progression-free survival time eli etenemisvapaa elinaika				

#### *Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa*

Satunnaistetusta, kontrolloidusta faasin III tutkimuksesta (CAIRO) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 1 000 mg/m<sup>2</sup> kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaaniin yhdistelmän käyttöä metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona. 820 potilasta satunnaistettiin saamaan joko jaksottaista hoitoa (n = 410) tai yhdistelmähoitoa (n = 410). Potilaat saivat jaksottaisessa hoito-ohjelmassa ensilinjan hoitona kapesitabiinia (1 250 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaania (350 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) ja kolmannen linjan hoitona kapesitabiinin (1 000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) yhdistelmää. Yhdistelmähoito koostui ensilinjan hoitona käytetystä kapesitabiinin (1 000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja irinotekaaniin (250 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) yhdistelmästä (XELIRI) ja toisen linjan hoitona annetusta kapesitabiinin (1 000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m<sup>2</sup> päivänä 1) yhdistelmähoidosta. Kaikkia hoitosyklejä annettiin kolmen viikon välein. Intent-to-treat-ryhmän ensilinjan hoidossa taudista vapaan eloonjäämisen mediaani oli kapesitabiini-monoterapian yhteydessä 5,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,1 – 6,2 kuukautta) ja XELIRI-hoidon yhteydessä 7,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli, 7,0 – 8,3 kuukautta, p = 0,0002).

Satunnaistetun kontrolloidun faasin II monikeskustutkimuksen (AIO KRK 0604) välianalyysistä saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m<sup>2</sup> kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaaniin ja bevasitsumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 115 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, irinotekaaniin (XELIRI) ja bevasitsumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (800 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), irinotekaani (200 mg/m<sup>2</sup> 30 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitsumabi (7,5 mg/kg 30 – 90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 118 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitsumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (1 000 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), oksaliplatiini (130 mg/m<sup>2</sup> kahden tunnin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitsumabi (7,5 mg/kg 30 – 90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein).

Intent-to-treat-ryhmän taudista vapaa eloonjääminen oli kuuden kuukauden hoidon jälkeen 80 % (XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä) verrattuna 74 %:iin (XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä). Kokonaisvaste (täydellinen vaste ja osittainen vaste) oli 45 % (XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä) verrattuna 47 %:iin (XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä).

#### *Monoterapia metastaattisen kolorektaalisyövän toisen linjan hoidossa*

Toisen ja kolmannen vaiheen kliinisiin tutkimuksiin osallistui yli 980 potilasta, joilla oli metastaattinen kolorektaalisyöpä (lääkeannos joka kolmas viikko) ja joilla aiempi 5-FU-hoito ei ollut tehonnut. Irinotekaaniin tehoa arvioitiin 765 potilaalla, joilla tauti eteni dokumentoidusti 5-FU-hoidon aikana tutkimukseen otettaessa.

Faasin III tutkimukset	Irinotekaani vs. tukihoido (BSC)			Irinotekaani vs. 5-FU		
	Irinotekaani	BSC	p-arvo	Irinotekaani	5-FU	p-arvo
Potilaiden lukumäärä	183	90		127	129	
Progressioton eloonjääminen (PFS) 6 kk kohdalla (%)	NA	NA		33,5	26,7	0,03
Eloojääminen 12 kk kohdalla (%)	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Mediaani eloonjääminen (kk)	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351
PFS: progressioton eloonjääminen; NA: ei määriteltävissä						

Toisen vaiheen tutkimuksissa, joissa 455 potilasta sai lääkeannoksen kolmen viikon välein, elossa ilman taudin etenemistä oli 6 kuukauden kuluttua 30 % ja elossaoloaika oli 9 kuukautta (mediaani). Aika taudin etenemiseen oli 18 viikkoa (mediaani).

Lisäksi tehtiin ei-vertailevia toisen vaiheen tutkimuksia, joissa 304 potilaalle infusoitiin 125 mg/m<sup>2</sup> irinotekaania laskimoon 90 minuutin aikana kerran viikossa neljänä peräkkäisenä viikkona, minkä jälkeen seurasi 2 viikon hoitotauko. Näissä tutkimuksissa aika taudin etenemiseen oli 17 viikkoa (mediaani) ja elossaoloaika 10 kuukautta (mediaani).

Samankaltainen turvallisuusprofiili todettiin viikoittaisessa lääkeannosohjelmassa, jossa 193 potilaalle annettiin aloitusannoksena 125 mg/m<sup>2</sup> verrattuna kolmen viikon välein annettuun annokseen. Ensimmäinen ripuliuloste ilmeni 11:ntenä päivänä (mediaani).

*Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa kun irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut*

Setuksimabin ja irinotekaatin yhdistelmähoidon tehoa on tutkittu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. Yhdistelmähoitoa annettiin yhteensä 356 potilaalle, joilla oli epidermaalisen kasvutekijän reseptoria ilmentävä metastasoinut kolorektaalisyöpä, joiden irinotekaania sisältänyt solunsalpaajahoito oli äskettäin epäonnistunut ja joiden Karnofsky-toimintakykyasteet olivat vähintään 60, suurimmalla osalla kuitenkin  $\geq 80$ .

EMR 62 202-007: Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabin ja irinotekaatin yhdistelmähoitoa (218 potilasta) pelkkään setuksimabihoitoon (111 potilasta).

IMCL CP02-9923: Tässä yhden hoitoryhmän avoimessa tutkimuksessa tutkittiin yhdistelmähoitoa 138 potilaalla.

Seuraavassa taulukossa on yhteenvedo näiden tutkimusten tehoa koskevista tuloksista:

Tutkimus	n	ORR		DCR		PFS (kk)		OS (kk)	
		n (%)	95 % CI	n (%)	95 % CI	Mediaani	95 % CI	Mediaani	95 % CI
<b>Setuksimabi + irinotekaani</b>									
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
<b>Setuksimabi</b>									
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 = luottamusväli; DCR = potilaat, joilla sairaus saatiin hallintaan (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen hoitovaste, osittainen hoitovaste tai taudin stabilisaatio vähintään 6 viikoksi); ORR = potilaat, joilla saavutettiin objektiivinen hoitovaste (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen tai osittainen hoitovaste); OS = kokonaiseloonjääminen; PFS = progressioton eloonjääminen									

Setuksimabin ja irinotekaatin yhdistelmähoidon teho oli setuksimabi-yksilääkehoitoa parempi objektiivisten hoitovasteiden (ORR) määrässä, niiden potilaiden määrässä, joilla tauti saatiin hallintaan (DCR) sekä progressiottoman eloonjäämisen (PFS) ajan mediaanin suhteen. Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa ei osoitettu vaikutuksia kokonaiseloonjäämiseen (riskisuhde 0,91, p = 0,48).

### *UGT1A1-entsyymin vähentynyt aktiivisuus:*

Uridiini-difosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 (UGT1A1) -entsyymi osallistuu irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n deaktivaatioon inaktiiviseksi SN-38-glukuronidiksi (SN-38G). UGT1A1-geeni on erittäin polymorfinen, minkä vuoksi yksilöiden välillä esiintyy vaihtelua metaboliakyvyssä. Yhdessä UGT1A1-geenin spesifisessä muunnoksessa polymorfiaa esiintyy promoottorialueella (UGT1A1\*28-muunnos). Tähän muunnokseen ja muihin synnynnäisiin UGT1A1-geenin ilmentymän puutoksiin (kuten Crigler-Najjarin ja Gilbertin oireyhtymiin) liittyy tämän entsyymin vähentynyt aktiivisuus. Meta-analyysistä saadut tiedot viittaavat siihen, että jos henkilöllä on Crigler-Najjarin oireyhtymä (tyyppi 1 ja tyyppi 2) tai joilla on UGT1A1\*28-alleeli ja/tai UGT1A1\*6 variantit (Gilbertin oireyhtymä), hänellä on suurentunut hematotoksisuuden (aste 3–4) riski, kun irinotekaanin annetaan kohtalaisina tai suurina annoksina (> 150 mg/m<sup>2</sup>). UGT1A1-genotyypin ja irinotekaanista aiheutuvan ripulin välistä yhteyttä ei ole osoitettu. Jos irinotekaanin annetaan potilaalle, jonka tiedetään olevan homotsygotinen UGT1A1\*28:n ja/tai UGT1A1\*6:n suhteen, hänelle on annettava tavanomainen aloitusannos. Näitä potilaita on kuitenkin seurattava tarkoin hematotoksisuuden havaitsemiseksi. Jos aiemman hoidon yhteydessä on esiintynyt hematotoksisuutta, potilaan irinotekaanialoituskannoksen pienentämistä on harkittava. Tämän potilasryhmän tarkkaa aloitusannostuksen pienentämisen tarvetta ei tiedetä ja seuraavat annosmuutokset on tehtävä sen mukaan, kuinka potilas sietää hoidon (ks. kohta 4.2 ja 4.4). Tämänhetkiset tiedot ovat riittämättömiä johtopäätösten tekemiseen UGT1A1-genotyypityksen kliinisestä käytöstä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Jakautuminen

Irinotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin *in vitro* oli noin 65 % ja SN-38:n 95 %.

<sup>14</sup>C-merkityn vaikuttavan aineen massa-tasapaino- ja metaboliatutkimukset ovat osoittaneet, että yli 50 % laskimoon annetusta irinotekaaniannoksesta erittyy muuttumattomana aineena, 33 % ulosteeseen pääasiassa sapen kautta ja 22 % virtsaan.

### Biotransformaatio

Seuraavat kaksi metaboliareittiä metaboloivat kumpikin vähintään 12 % annoksesta:

- Karboksyyliesteriinin välittämä hydrolyysi aktiiviseksi SN-38-metaboliitiksi, joka eliminoituu pääasiassa glukuronidaation kautta ja erittyy sitten sapen ja munuaisten kautta (alle 0,5 % irinotekaaniannoksesta). SN-38-glukuronidi todennäköisesti hydrolysoituu edelleen suolessa.
- Sytokromi P450 3A -entsyymeistä riippuvaiset hapettumiset johtavat ulomman piperidiinirenkaan aukeamiseen ja aminopentanoihapojohdoksen (APC) ja primaarisen amiinijohdoksen (NPC) muodostumiseen (ks. kohta 4.5).

Muuttumatonta irinotekaanin on eniten plasmassa, seuraavaksi APC:tä, SN-38-glukuronidia ja SN-38:aa. Vain SN-38:lla on merkittävää sytotoksista aktiivisuutta.

## Eliminaatio

Irinotekaani poistui elimistöstä joko kaksi- tai kolmivaiheisesti ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle infusoiitiin 100–750 mg/m<sup>2</sup> irinotekaania laskimoon 30 minuutin aikana kolmen viikon välein. Plasmapuuhdistuma oli keskimäärin 15 l/h/m<sup>2</sup> ja jakautumistilavuus oli vakaassa tilassa ( $V_{ss}$ ) 157 l/m<sup>2</sup>. Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli kolmivaihemallin ensimmäisessä vaiheessa 12 minuuttia, toisessa vaiheessa 2,5 tuntia ja viimeisessä vaiheessa 14,2 tuntia. SN-38 poistui elimistöstä kaksivaiheisesti siten, että viimeisen vaiheen eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 13,8 tuntia. Kun käytettiin suositusannostusta 350 mg/m<sup>2</sup>, infuusion päättyessä irinotekaaniin huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 7,7 mikrog/ml ja SN-38:n 56 ng/ml, ja irinotekaaniin AUC-arvo oli keskimäärin 34 mikrog·h/ml ja SN-38:n 451 ng·h/ml. SN-38:n farmakokineettiset parametrit vaihtelevat yleensä huomattavasti yksilöiden välillä.

## Lineaarisuus

Irinotekaaniin farmakokineettinen väestöanalyysi on tehty 148 potilaalla, joilla oli metastaatinen kolorektaalisyöpä ja joita oli hoidettu erilaisilla hoito-ohjelmilla ja annoksilla vaiheen II tutkimuksissa. Kolmitilamallilla arvioidut farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin vaiheen I tutkimuksissa. Kaikki tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus irinotekaaniin ja SN-38:lle lisääntyy suhteessa annettuun irinotekaaniannokseen. Niiden farmakokineettiset parametrit ei riipu aiempien hoitokertojen lukumäärästä eikä hoito-ohjelmasta.

## Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tärkeimpien toksisten vaikutusten (esim. neutropenia ja ripuli) voimakkuus irinotekaanihoidon aikana on suhteessa altistukseen (AUC) kanta-aineelle ja SN-38-metaboliitille. Hematotoksisuuden (valkosolun määrän lasku ja pienin neutrofiilimäärä) tai ripulin vaikeusasteen todettiin korreloivan merkittävästi sekä irinotekaaniin että SN-38-metaboliitin AUC-arvojen kanssa yksiläkehoidossa.

Irinotekaaniin puhdistuma pienenee noin 40 %, jos potilaan bilirubinemia on 1,5–3 kertaa suurempi kuin bilirubiinin viitearvojen yläraja. Näillä potilailla 200 mg/m<sup>2</sup> irinotekaania johtaa vastaavaan vaikuttavalle aineelle altistukseen plasmassa kuin annos 350 mg/m<sup>2</sup> syöpäpotilailla, joilla on normaalit maksa-arvot.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Irinotekaani ja SN-38 on todettu mutageenisiksi *in vitro* -kromosomiberraatiokokeessa kiinanhamsterin munasarjasoluilla sekä *in vivo* -mikrotumakokeessa hiirellä. Niillä ei kuitenkaan todettu mutageenista potentiaalia Amesin testissä.

Rotilla, jotka saivat enimmäisannoksen 150 mg/m<sup>2</sup> (mikä on vähemmän kuin puolet ihmisen suositusannoksesta) kerran viikossa 13 viikon ajan, ei todettu hoitoon liittyviä kasvaimia 91 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

Irinotekaaniin kerta-annoksen ja toistuvan annostelun toksisuutta on tutkittu hiirellä, rotalla ja koiralla. Tärkeimmät toksiset vaikutukset todettiin hematopoieettisessa ja lymfaattisessa järjestelmässä. Koiralla ilmoitettiin viivästyneeseen ripuliin liittyvinä suolen limakalvon surkastuneisuutta ja fokaalista nekroosia. Koirilla todettiin myös karvanlähtöä. Näiden vaikutusten vakavuusaste riippui annoksesta ja vaikutukset olivat palautuvia.

## Lisääntyminen

Irinotekaani oli teratogeenista rotilla ja kaneilla ihmisen terapeuttisia annoksia pienemmillä annoksilla. Irinotekaaniin hoidettujen rottien poikasilla, joilla oli ulkoisia poikkeavuuksia, hedelmällisyys heikkeni. Tätä ei havaittu morfologisesti normaaleilla poikasilla. Tiineillä rotilla istukan paino pieneni sekä jälkeläisten sikiöiden elinkykyisyys heikkeni ja poikkeava käyttäytyminen lisääntyi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sorbitoli (E 420)  
Maitohappo  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön tasolle 3,5)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

#### Laimennettu lääkevalmiste (infuusioliuos)

0,9-prosenttiseen keittosuolaliuokseen tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen laimentamisen jälkeen valmisteiden käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän 6 tunnin ajan huoneen lämmössä (noin 25 °C) ja ympäristön normaalivalaistuksessa tai 48 tunnin ajan jos valmiste säilytetään kylmässä (noin 2–8 °C).

Infuusioliuos on mikrobiologisista syistä käytettävä heti laimentamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti ylitä 6 tuntia huoneen lämmössä tai 24 tuntia, jos säilytyslämpötila on 2–8 °C, ellei laimentaminen ole suoritettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.  
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteiden säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Irinotecan medac 40 mg:  
2 ml:n ruskea lasinen injektiopullo, joka on suljettu halobutylikumitulpalla, joka on sisäpuolelta päällystetty inertillä fluoropolymeerilla. Yhden injektiopullon pakkaus.

Irinotecan medac 100 mg:  
5 ml:n ruskea lasinen injektiopullo, joka on suljettu halobutylikumitulpalla, joka on sisäpuolelta päällystetty inertillä fluoropolymeerilla. Yhden injektiopullon pakkaus.

Irinotecan medac 300 mg:  
15 ml:n ruskea lasinen injektiopullo, joka on suljettu halobutylikumitulpalla, joka on sisäpuolelta päällystetty inertillä fluoropolymeerilla. Yhden injektiopullon pakkaus.

Irinotecan medac 500 mg:  
25 ml:n ruskea lasinen injektiopullo, joka on suljettu halobutylikumitulpalla, joka on sisäpuolelta päällystetty inertillä fluoropolymeerilla. Yhden injektiopullon pakkaus.

Irinotecan medac 1000 mg:  
50 ml:n ruskea lasinen injektiopullo, joka on suljettu halobutyylimuovipallilla, joka on sisäpuolelta päällystetty inertillä fluoropolymeerillä. Yhden injektiopullon pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Irinotecan medac, kuten muutkin antineoplastiset lääkeaineet, täytyy valmistaa ja käsitellä huolellisesti. Suojalasien, kasvomaskin ja suojakäsineiden käyttäminen on välttämätöntä.

Jos Irinotecan medac infuusiokonsentraatti, liuosta varten, tai valmistettu infuusioliuos joutuu kontaktiin ihon kanssa, pese iho välittömästi ja huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos Irinotecan medac infuusiokonsentraatti, liuosta varten, tai valmistettu infuusioliuos joutuu kontaktiin limakalvojen kanssa, pese limakalvot vedellä välittömästi.

### Laskimoon annettavan liuoksen valmistaminen

Kuten mitkä tahansa muutkin injisoitavat lääkevalmisteet, Irinotecan medac infuusiokonsentraatti, liuosta varten, tulee valmistaa aseptisesti (ks. kohta 6.3).

Jos injektiopulloissa laimentamisen jälkeen havaitaan vähänkään sakkautumista, valmiste on hävitettävä sytotoksisten aineiden hävittämistä koskevien tavanomaisten ohjeiden mukaisesti.

Vedä tarvittava määrä Irinotecan medac infuusiokonsentraattia, liuosta varten, kalibroidulla ruiskulla aseptisesti injektiopullosta ja injisoi 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, joka sisältää joko 0,9-prosenttista keittosuolaliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta. Infuusioliuos tulee sen jälkeen sekoittaa huolellisesti käsin pyörittämällä.

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain kertakäyttöön.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

24766

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01 heinäkuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05 tammikuuta 2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.10.2018