

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irinotecan Pfizer 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra sisältää 20 mg irinotekaanihydrokloridi trihydraattia vastaten 17,33 mg irinotekaania.

2 ml:n injektiopullo sisältää 40 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

5 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

sorbitoli (E420): 45,0 mg/ml

Yksi 40 mg/2 ml:n injektiopullo sisältää natriumia 0,069 mg/ml (0,14 mg).

Yksi 100 mg/5 ml:n injektiopullo sisältää natriumia 0,071 mg/ml (0,35 mg)

Yksi 500 mg/25 ml:n injektiopullo sisältää natriumia 0,071 mg/ml (1,77 mg).

Täydellinen apuaineluettelo. ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

pH: 3,0–3,8

Osmolaliteetti: 276 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Irinotecan Pfizer on tarkoitettu pitkälle edenneen kolorektaalisyövän hoitoon.

- 5-fluorourasiiliin (5-FU) ja foliinihappoon (FA) yhdistettynä potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa pitkälle edenneeseen sairauteen.
- Ainoana lääkkeenä potilailla, joilla 5-fluorourasiilia (5-FU) sisältävä lääkitys ei ole tuottanut tulosta.

Irinotecan Pfizer -valmisteen ja setuksimabin yhdistelmää käytetään epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ilmentävän, KRAS-villityypin metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet hoitoa metastasoituneeseen syöpään tai kun irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

Irinotecan Pfizer -valmistetta käytetään yhdessä 5-fluorourasiilin, foliinihapon ja bevasitsumabin kanssa ensilinjan hoitona metastasoituneessa paksusuoli- tai peräsuolikarsinoomassa.

Irinotecan Pfizer -valmistetta käytetään yhdessä kapesitabiinin kanssa sekä yhdessä tai ilman bevasitsumabia ensilinjan hoitona metastasoituneessa kolorektaalisyövässä.

4.2 Annostus ja antotapa

Vain aikuisille. Käyttövalmis laimennettu Irinotecan Pfizer -infuusioneste tulee infusoida perifeeriseen laskimoon tai keskuslaskimoon.

Annostussuositus

Tässä valmisteyhteenvedossa mainittu irinotekaaniannos viittaa mg:aan irinotekaanihydrokloritrihydraattia.

Yksilääkehoito (aiemmin hoidetuilla potilailla)

Suosittelun irinotekaaniannostus on 350 mg/m² laskimoinfuusiona 30–90 minuutin aikana kolmen viikon välein (ks. kohta 4.4 ja 6.6).

Yhdistelmähoitossa (potilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu)

Irinotekaanin turvallisuutta ja tehokkuutta 5-fluorourasiiliin (5FU) ja foliinihappoon (FA) yhdistettynä on arvioitu käyttäen jotakin seuraavista annostusohjelmista (ks. kohta 5.1):

- Irinotekaania ja 5-FU/FA:ta kahden viikon välein.

Irinotekaanin annossuositus on 180 mg/m² kahden viikon välein 30–90 minuutin laskimoinfuusiona, minkä jälkeen annetaan infuusiona foliinihappoa (FA) ja 5-fluorourasiilia (5-FU).

Samanaikaisesti annettavan setuksimabi -valmisteen annostuksessa ja antotavassa on noudatettava kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedon ohjeita.

Potilaalle annetaan normaalisti sama irinotekaaniannos kuin aiemman irinotekaania sisältäneen hoito-ohjelman viimeisten hoitosyklien aikana. Irinotekaania saa antaa aikaisintaan yhden tunnin kuluttua setuksimabi -infuusion päättymisestä.

Katso bevasitsumabi-valmisteen annostus ja antotapa sen valmisteyhteenvedosta.

Katso kapesitabiini-valmisteen yhteiskäytön annostus ja antotapa kohdasta 5.1 sekä kapesitabiinin valmisteyhteenvedosta.

Annostuksen sovittaminen

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

Tätä seuraavan infuusion alussa irinotekaaniannosta, ja tilanteen mukaan 5-FU:n annosta, tulee pienentää aiemman infuusion yhteydessä todettujen vaikeampien haittavaikutusten mukaan. Hoitoa tulee siirtää 1–2 viikolla, jotta hoitoon liittyneet haittavaikutukset ehtivät korjaantua.

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

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

Setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoitossa on noudatettava kyseisen setuksimabi -valmisteen

valmisteyhteenvedon mukaisia suosituksia annostuksen muuttamisesta.

Yhdistelmähoidossa kapesitabiinin kanssa, yli 65-vuotiaille potilaille, suositellaan kapesitabiinin aloitusannoksen pienentämistä 800 mg:aan/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kapesitabiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Yhdistelmähoidossa katso kapesitabiinin valmisteyhteenvedossa annettuja suosituksia annostuksen muuttamisesta.

Hoidon kesto

Irinotekaanihoitoa tulisi jatkaa, kunnes tapahtuu objektiivinen taudin progressio tai ei-hyväksyttävissä oleva toksisuus.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Yksilääkehoito

WHO:n suorituskykyluokan ≤ 2 potilailla, joiden bilirubiiniarvot ovat kohonneet (korkeintaan 3 kertaa viitealueen yläraja), tulee irinotekaanihydrokloridin aloitusannosta pienentää. Irinotekaaniin puhdistuma (ks. kohta 5.2) on pienentynyt potilailla, joilla on hyperbilirubinemia ja protrombiiniaika on 50 % normaalia suurempi. Tämän vuoksi hematologisen toksisuuden vaara on suurentunut. Tällä potilasryhmällä tulee seurata täydellistä verenkuvaa viikoittain.

- Potilailla, joiden bilirubiiniarvo on 1,5 kertaa viitealueen yläraja, suositeltu irinotekaaniannostus on 350 mg/ m²
- Potilailla, joiden bilirubiiniarvo vaihtelee välillä 1,5 – 3 kertaa viitealueen yläraja, suositeltu irinotekaaniannostus on 200 mg/ m²
- Potilaita, joiden bilirubiiniarvo on yli 3 kertaa viitealueen yläraja, ei tulisi hoitaa irinotekaaniilla (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Tietoja maksan vajaatoimintapotilaista, joita on hoidettu irinotekaaniilla yhdistelmähoidossa, ei ole saatavissa.

Munuaisten vajaatoiminta

Irinotekaanihoitoa ei suositella potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, koska valmisteen käyttöä tässä potilasryhmässä ei ole tutkittu. (Ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Vanhuksien

Erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia vanhuksilla ei ole tehty. Annos on kuitenkin määritettävä huolellisesti tässä potilasryhmässä, koska elintoimintojen, erityisesti maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy tavallista useammin. Tämä potilasryhmä tarvitsee tehokkaampaa seurantaa. (Ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos (ks. kohta 4.4).

Vaikea yliherkkyysoireyhtymä irinotekaaniin tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.4 ja 4.6).

Bilirubiiniarvo on > 3 kertaa normaaliarvon yläraja (ks. kohta 4.4).

Vaikea luuytimen vajaatoiminta.

WHO:n suorituskykyluokka on > 2.

Mäkikuisman samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Tarkista setuksimabin, bevasitsumabin ja kapesitabiinin muut vasta-aiheet kyseisten valmisteiden määräämistä koskevista ohjeista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Irinotekaani Pfizer -hoito tulee antaa sytostaattihoitoon erikoistuneessa yksikössä syöpälääkitykseen perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Tunnettujen haittavaikutusten luonteesta ja yleisyydestä johtuen irinotekaania tulee määrätä seuraavissa tapauksissa vasta sen jälkeen, kun hoidon odotettavissa olevia hyötyjä ja mahdollisia riskejä on punnittu:

- Riskiryhmään kuuluvilla potilailla, erityisesti niillä, joilla WHO:n suorituskykyluokka = 2.
- Muutamissa harvinaisissa tapauksissa, joissa näyttää todennäköiseltä, että potilas ei ole tietoinen haittavaikutusten hoitoon liittyvistä suosituksista (viivästyneen ripulin ilmaantuessa tarve välittömään ja pidentyneeseen ripulihoitoon yhdistettynä runsaaseen nesteytykseen). Näille potilaille suositellaan huolellista sairaalaseurantaa.

Kun irinotekaania käytetään ainoana lääkkeenä, sitä määrätään yleensä annettavaksi kolmen viikon välein. Viikon välein tapahtuvaa annostusta (ks. kohta 5) voidaan kuitenkin harkita potilailla, jotka saattavat tarvita lähempää seurantaa tai joilla on erityinen vaikean neutropenian riski.

Viivästynyt ripuli

Potilaalle on kerrottava myöhemmästä ripuliriskistä, eli ripuli voi alkaa yli 24 tunnin kuluttua irinotekaanihoidosta missä tahansa vaiheessa ennen seuraavaa annostuskertaa. Yksinään käytettäessä aika (mediaani) ensimmäisen ripuliulosteen ilmenemiseen oli viisi vuorokautta irinotekaani-infuusioista. Potilaiden tulisi ilmoittaa hoitavalle lääkärilleen ripulin ilmaantumisesta ja aloittaa heti asianmukainen hoito.

Ripuliriski on lisääntynyt potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa vatsan/lantion alueelle, joilla on lähtötasolla hyperleukosytoosi ja naispotilailla, joiden suorituskyky on ≥ 2 . Ellei tilaa hoideta asianmukaisesti, ripuli voi olla hengenvaarallinen, etenkin jos potilaalla on samanaikaisesti neutropenia.

Heti ensimmäisen ripuliulosteen jälkeen potilaan tulee ryhtyä juomaan runsaasti elektrolyyttejä sisältävää nestettä ja riittävä ripulihoito on aloitettava heti. Asianmukaisia järjestelyjä täytyy tehdä jotta voidaan varmistaa, että irinotekaanihoidon määräävä lääkäri määrää myös ripulilääkityksen. Kotiuttamisen jälkeen potilaan tulee hankkia valmiiksi hänelle määrätty lääkkeet, jotta ripuli voidaan hoitaa heti sen ilmaantuessa. Lisäksi potilaan on ilmoitettava mahdollisen ripulin ilmaantumisesta lääkärilleen tai irinotekaanihoidon antaneeseen terveydenhuollon toimipisteeseen.

Tämän hetken ripulilääkityssuosituksen mukaan annetaan suuriannoksista loperamidia (aluksi 4 mg ja sitten 2 mg kahden tunnin välein). Tätä hoitoa tulee jatkaa 12 tuntia viimeisen ripuliulosteen jälkeen eikä sitä saa muuttaa. Loperamidia ei tule missään tapauksessa annostella pidempään kuin 48 tuntia tällä annostuksella paralyyttisen ileuksen riskin vuoksi, ja hoidon tulisi kestää vähintään 12 tuntia.

Ripulihoidon lisäksi tulee antaa profylaktisesti laajaspektristä antibioottia silloin, kun ripuliin liittyy vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo $< 500/\text{mm}^3$).

Antibiootihoidon lisäksi ripulin hoitamiseksi suositellaan sairaalahoitoa seuraavissa tapauksissa:

- ripuliin liittyy kuume
- vaikea ripuli (joka vaatii laskimonsisäistä nestehoitoa)
- yli 48 tuntia jatkunut ripuli sen jälkeen, kun suuriannoksinen loperamidihoito on aloitettu.

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

Jos potilaalla on ollut vaikeaa ripulia, suositellaan annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Hematologia

Verenkuvaa suositellaan seurattavaksi viikoittain irinotekaanihoidon aikana. Potilaan tulee olla tietoinen neutropeniariskistä ja kuumeen merkityksestä. Kuumeinen neutropenia (lämpö >38 °C ja neutrofiiliarvo $\leq 1000/\text{mm}^3$) tulee hoitaa kiireellisesti sairaalassa laajaspektrisellä suoneen annettavalla antibiootilla.

Potilaille, joilla on esiintynyt vaikeita hematologisia tapahtumia, suositellaan annoksen pienentämistä seuraavien antokertojen yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Vaikeassa ripulissa infektoriski ja hematologinen toksisuus lisääntyvät. Vaikeassa ripulissa tulisi tehdä täydellinen verenkuvaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksantoimintaa kuvaavat kokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista lääkehoitojaksoa.

Potilaan täydellistä verenkuvaa on seurattava viikoittain, jos bilirubiiniarvot ovat 1,5-3 kertaa viitearvojen ylärajan, koska irinotekaaniin puhdistuma on tällöin pienentynyt (ks. kohta 5.2) ja hematologisen toksisuuden vaara on siten suurentunut tällä potilasryhmällä. Jos potilaan bilirubiiniarvot ovat yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan, irinotekaanihoito on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Pahoinvointi ja oksentelu

Antiemettä suositellaan profylaktisesti ennen jokaista irinotekaanihoitokertaa. Pahoinvointia ja oksentelua on ilmoitettu usein. Jos potilaalla on oksentelua viivästyneen ripulin yhteydessä, hänet on otettava viipymättä sairaalahoitoon.

Akuutti kolinerginen syndrooma

Akuutin kolinergisen syndrooman ilmetessä (varhainen ripuli ja eräät muut merkit ja oireet, kuten hikoilu, vatsakouristukset, mioosi ja salivaatio) annetaan atropiinisulfaattia (0,25 mg s.c.), ellei sille ole kliinisiä kontraindikaatioita (ks. kohta 4.8).

Astmapotilaiden hoidossa tulisi noudattaa varovaisuutta. Jos potilaalle kehittyy akuutti, vaikea kolinerginen syndrooma, suositellaan seuraavien irinotekaanihoitokertojen yhteydessä profylaktisesti atropiinisulfaattia.

Hengityselinsairaudet

Interstitiaalista keuhkosairautta osoittavat keuhkoinfiltraatit ovat irinotekaanihoidon aikana melko harvinaisia. Interstitiaalinen keuhkosairaus voi olla kuolemaan johtava. Riskitekijöitä, jotka mahdollisesti liittyvät intestiaalisen keuhkosairauden kehittymiseen, ovat aiempi keuhkosairaus, keuhkotoksisten lääkkeiden käyttö, sädehoito ja kantasoluryhmiä stimuloivien kasvutekijöiden käyttö.

Riskiryhmään kuuluvia potilaita 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 infuusiokohtaa on seurattava tulehduksen merkkien varalta. Ekstravasaation sattuessa suositellaan ihoalueen huuhtelua ja hoitamista jäällä.

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).

Immunosuppressiiviset vaikutukset / Lisääntynyt infektioherkkyys

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

Vanhukset

Koska vanhuksilla on usein biologisten toimintojen häiriöitä esimerkiksi maksan toiminnassa, irinotekaaniannosta tulee säätää varovammin tässä populaatiossa (ks. kohta 4.2).

Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos

Potilaille ei tule antaa irinotekaanihoitoa, ennen kuin suolitukos on ohi (ks. kohta 4.3).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Tällä potilasryhmällä ei ole tehty tutkimuksia (ks. kohta 4.2 ja 5.2).

Muut

Koska lääke sisältää sorbitolia, se ei sovellu potilaille, joilla on periytyvä fruktoosi-intoleranssi. Harvinaisena on tavattu munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota tai verenkiertokollapsia potilailla, joilla on ollut ripulin ja/tai oksentelun aiheuttama elimistön kuivumistila tai sepsis.

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

Irinotekaaniin samanaikainen käyttö CYP3A4:ää voimakkaasti estävän (esim. ketokonatsoli) tai indusoivan (esim. karbamatsepiini, fenobarbitoni, fenytoiini, rifampisiini tai mäkikuisma) lääkeaineen kanssa voi muuttaa irinotekaaniin metaboliaa, joten yhteiskäyttöä tulisi välttää (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Interaktioita irinotekaanin ja hermolihasliitosta salpaavien aineiden välillä ei voida sulkea pois. Koska irinotekaani on antikoliiniesteraasi, lääkkeet, joilla on antikoliiniesteraasiaktiivisuutta, voivat pidentää suksametoniin hermolihasliitossalpauksen kestoa ja antagonisoida ei-depolarisoivien aineiden hermolihasliitossalpausta.

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että samanaikainen CYP3A-entsyymiä indusoivien lääkkeiden kuten antikonvulsanttien anto (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini) aiheuttaa altistuksen vähenemistä irinotekaanille ja SN-38:lle ja SN-38 glukuronidille sekä farmakodynaamisen vaikutuksen vähenemistä.

Nämä antikonvulsanttien aiheuttamat vaikutukset todettiin S38:n ja SN-38G:n AUC:n pienenemisenä 50 % tai enemmän. Lisäksi sytokromi P450 3A-entsyymien induktio lisää sekä glukuronidaatiota että sappieritystä, ja nämä vaikutukset saattavat osaltaan merkittävästi vähentää altistusta irinotekaanille ja sen metaboliiteille.

Eräs tutkimus osoitti, että ketokonatsolin samanaikainen anto laskee pääasiallisesti oksidatiivisen metaboliitin APC:n AUC:ta 87 % ja nosti SN-38:n AUC:ta 109 % verrattuna irinotekaanin antoon yksinään.

Samanaikainen annostelu sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään inhiboivan (ts. ketokonatsoli) tai indusoivan (ts. karbamatsepiini, fenobarbitoni, fenytoiini, rifampisiini) lääkeainemetaboliala johon CYP-3A4 osallistuu, saattaa muuttaa irinotekaanin metaboliala ja tämän vuoksi sitä tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Eräissä pienessä farmkokineettisessä tutkimuksessa (n=5) annettiin samanaikaisesti irinotekaaia 350 mg/m² ja 900 mg mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*). Tutkimuksessa havaittiin 42 %:n aleneminen irinotekaanin aktiivisen metaboliitin, SN-38:n plasmakonsentraatiossa.

Mäkikuisma vähentää plasman SN-38 tasoja. Tämän vuoksi mäkikuismaa ei tule annostella samanaikaisesti irinotekaanin kanssa (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen 5-fluorourasiilin/foliinihapon anto yhdistelmähoitona ei muuta irinotekaanin farmakokinetiikkaa.

Ei ole näyttöä, että setuksimabi vaikuttaisi irinotekaanin turvallisuusprofiiliin tai päinvastoin.

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.

Atatsanaviirisulfaatti

Atatsanaviirisulfaatin (CYP3A4:n ja UGT1A1:n estäjä) samanaikainen anto voi suurentaa systeemistä altistusta irinotekaanin aktiiviselle metaboliitille, SN-38:lle. Lääkärin 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 terapeuttinen 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 immunipuolustus on valmiiksi heikentynyt perussairauden vuoksi.

Käytä inaktivoitua rokotetta, jos sellainen on olemassa (polio).

- Fenytoiini: Kouristusten riski voi suurentua. Sytotoksinen lääkeaine voi heikentää fenytoiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta.

Samanaikaista käyttöä harkittava

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja irinotekaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Irinotekaanin ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa irinotekaanilla. Hoidosta saatavissa olevaa hyötyä on tapauskohtaisesti punnittava siitä mahdollisesti sikiölle aiheutuvia riskejä vastaan.

Hedelmällisyys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Irinotekaanin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoa. Eläimistä on olemassa dokumentoitua tietoa irinotekaanin haitallisesta vaikutuksesta jälkeläisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö irinotekaani ihmisen rintamaitoon. Imettävillä rotilla 14C- irinotekaani erittyi maitoon. Irinotekaani on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita tulee varoittaa huimauksen tai näköhäiriöiden mahdollisuudesta 24 tunnin sisällä irinotekaaniannostelun jälkeen ja heitä tulee neuvoa pidättäytymään autolla ajosta ja koneiden käytöstä, jos näitä oireita ilmaantuu.

4.8 Haittavaikutukset

Tässä kohdassa mainitut haittavaikutukset viittaavat vain irinotekaaniin. Ei ole näyttöä, että setuksimabi vaikuttaisi irinotekaanin turvallisuusprofiiliin tai päinvastoin. Setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoidossa raportoidut lisähaittavaikutukset olivat samoja, joita odotetaan esiintyvän setuksimabin käytön yhteydessä (kuten aknemuotoinen ihottuma 88 %:lla potilaista). Katso siis haittavaikutustiedot myös setuksimabin määräämistä koskevista ohjeista.

Katso bevasitsumabin valmisteyhteenvedosta tiedot tämän lääkevalmisteen haittavaikutuksista, joita ilmenee, kun tätä valmistetta annetaan yhdessä bevasitsumabin kanssa.

Haittavaikutuksia, joita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet irinotekaanin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on havaittu kapesitabiinin monoterapiassa tai on havaittu useammin kuin kapesitabiinin monoterapiassa. Näitä ovat: *Hyvin yleiset, kaikki haittavaikutusten vaikeusasteet*: tromboosi/embolia; *Yleiset, kaikki haittavaikutusten vaikeusasteet*: hypersensitiivisyys reaktiot, sydäniskemia / sydäninfarkti; *Yleinen, haittavaikutusten 3. ja 4. vaikeusasteet*: kuumeinen neutropenia. Katso täydelliset tiedot kapesitabiinin haittavaikutuksista sen valmisteyhteenvedosta.

3. ja 4. asteen haittavaikutuksia, joita on raportoitu irinotekaaniin, bevasitsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on havaittu kapesitabiinin monoterapiassa tai on havaittu useammin kuin monoterapiassa. Näitä ovat: *Yleiset, haittavaikutusten 3. ja 4. vaikeusasteet*: neutropenia, tromboosi/embolia, hypertensio ja sydäniskemia / sydäninfarkti. Katso täydelliset tiedot kapesitabiinin ja bevasitsumabin haittavaikutuksista niiden valmisteyhteenvedoista.

Tiedot irinotekaanihoitoon mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvistä haittavaikutuksista on raportoitu 765 potilaalla käytettäessä 350 mg/m²:n suositusannosta yksinään ja 145 potilaalla, jotka saivat irinotekaania yhdistelmähoitona 5-FU/FA:n kanssa kahden viikon välein 180 mg/m²:n suositusannoksella.

Haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa MedDRA luokituksen ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleiset: $\geq 1/10$

Yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinaiset	Potilailla, joilla on esiintynyt sepsis, on havaittu munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota tai sydämen ja verenkierron vajaatoimintaa.
	Tuntematon	Sieni-infektiot* Virusinfektiot†
Veri- ja imukudos	Hyvin yleiset	Neutropenia (korjaantuva eikä kumulatiivinen) Anemia Trombosytopenia (yhdistelmähoito) Infektiojaksot (monoterapia)
	Yleiset	Kuumeinen neutropenia Infektiojaksot (yhdistelmäterapia) Infektiojaksot, joihin liittyy vaikea neutropenia, johti kuolemaan kolmessa tapauksessa. Trombosytopenia (monoterapia)
	Hyvin harvinaiset	Yhdellä potilaalla on raportoitu perifeeristä trombosytopeniaa, johon liittyi trombosyyttivasta-aineiden muodostumista.
	Tuntematon	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Keskivaikeat allergiset reaktiot
	Harvinaiset	Anafylaktiset / Anafylaktoidiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin harvinaiset	Tuumorilyysioireyhtymä

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Hermosto	Hyvin harvinaiset	Ohimenevät puhehäiriöt
Sydän	Harvinaiset	Kohonnut verenpaine infuusion aikana tai sen jälkeen.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinaiset	Interstitiaali keuhkosairaus, ilmenee keuhko-infiltraatteina. Varhaisia vaikutuksia, kuten dyspneaa.
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Vaikea viivästynyt ripuli. Vaikea pahoinvointi ja oksentelu (monoterapia)
	Yleiset	Vaikea pahoinvointi ja oksentelu (yhdistelmäterapia). Kuivumistapauksia (ripuliin ja/tai oksenteluun liittyen). Irinotekaanin ja/tai loperamidin käyttöön liittyvää ummetusta.
	Melko harvinaiset	Pseudomembranoottinen koliitti (yksi tapaus on dokumentoitu bakteriologisesti: <i>Clostridium difficile</i>). Munuaisten vajaatoimintaa, verenpaineen laskua tai verenkiertokollapsi on havaittu potilailla, joilla oli elimistön kuivumistila ripuliin ja/tai oksenteluun liittyen. Suolitukos, ileus tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.
	Harvinaiset	Koliitti, mukaan lukien umpisuolitulehdus, iskeeminen ja haavainen koliitti. Suolen perforaatio. Muut lievemmat haitat kuten ruokahaluttomuus, vatsakipu ja mukosiitti. Oireinen ja oireeton haimatulehdus.
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleiset	Alopesia (korjautuva)
	Melko harvinaiset	Keskivaikeat ihoreaktiot
	Tuntematon	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Harvinaiset	Varhaisessa vaiheessa ilmaantuvia vaikutuksia, kuten lihasten supistelu tai lihaskrampit ja parestesia.
Yleisoireet ja antopaikassa	Hyvin yleiset	Kuumetta ilman infektiota ja samanaikaista vaikeaa neutropenia (monoterapia)

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
todettavat haitat	Yleiset	Vaikea ohimenevää akuuttia kolinergista oireyhtymä (tavallisimpia oireita olivat varhaisessa vaiheessa ilmaantuva ripuli ja muut erilaiset oireet, kuten vatsakipu, konjunktiviitti, riniitti, hypotensio, vasodilataatio, hikoilu, vilunväreet, huonovointisuus, huimaus, näköhäiriöt, mioosi, lisääntynyt kyynelnesteen erityys ja lisääntynyt syljeneritys). Astenia Kuumetta ilman infektiota ja samanaikaista vaikeaa neutropenia (yhdistelmähoito).
	Melko harvinaiset	Infuusion antopaikassa esiintyvät reaktiot.
Tutkimukset	Hyvin yleiset	Yhdistelmähoidon yhteydessä havaittiin ohimenevää (luokkaa 1 tai 2) seerumin ALAT-, ASAT-arvon, alkalisen fosfataasin arvojen tai bilirubiiniarvojen suurenemista, kun potilaalla ei ollut etenevää maksametastasointia.
	Yleiset	Monoterapian yhteydessä ohimenevää, lievää tai kohtalaista seerumin transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin arvojen tai bilirubiiniarvojen suurenemista, kun potilaalla ei ollut etenevää maksametastasointia. Seerumin kreatiniiniarvojen ohimenevää ja lievää tai kohtalaista suurenemista on havaittu. Yhdistelmähoidon yhteydessä ohimenevää luokka 3 seerumin bilirubiiniarvojen suurenemista.
	Harvinaiset	Hypokalemia Hyponatremia
	Hyvin harvinaiset	Amylaasi- ja/tai lipaasiarvon nousu.

*esim. *Pneumocystis jiroveci* –keuhkokuume, bronkopulmonaarinen aspergilloosi, systeeminen kandidoosi.

† esim. *Herpes zoster*, influenssa, B-hepatiitin reaktivaatio, sytomegaloviruskoliitti.

Yleisin ($\geq 1/10$) irinotekaanin annosta rajoittava haittavaikutus on viivästynyt ripuli (ilmenee yli 24 tunnin kuluttua annon jälkeen) sekä vaikutukset verenkuvaan mukaanlukien neutropenia, anemia ja trombositopenia.

Yleensä vaikeaa ohimenevää akuuttia kolinergista oireyhtymää havaittiin. Yleisimmin esiintyvät oireet, 24 tunnin kuluessa irinotekaanin annon jälkeen, olivat varhainen ripuli ja erilaiset muut oireet, kuten vatsan kouristelu, konjunktiviitti, riniitti, matala verenpaine, vasodilataatio, hikoilu, vilunväristykset, huonovointisuus, huimaus, näköhäiriöt, mioosi, kyynelvuoto ja lisääntynyt syljeneritys. Nämä oireet häviävät atropiinin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Viivästynyt ripuli

Yksilääkehoito: Vaikeaa ripulia esiintyi 20 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia. Vaikeaa ripulia todettiin 14 %:lla arvioitavissa olevista hoitajaksoista. Aika ensimmäisen ripuliulosteen ilmaantumiseen oli 5 päivää (mediaani) irinotekaani-infusiosta.

Yhdistelmähoidossa: Vaikeaa ripulia esiintyi 13,1 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia. Arvioitavissa olevista hoitokajoista 3,9 %:lla on vaikeaa ripulia.

Veri- ja imukudos

Neutropenia

Neutropenia on korjaantuva eikä kumulatiivinen; aika alimpaan arvoon oli 8 päivää (mediaani) sekä yksilääkehoidossa että yhdistelmähoidossa.

Yksilääkehoito:

Neutropeniaa ilmeni 78,7 %:lla potilaista, ja se oli vaikeaa (neutrofiiliarvo $< 500/\text{mm}^3$) 22,6 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitokajoista 18 %:ssa neutrofiiliarvo oli alle $1000/\text{mm}^3$ ja 7,6 %:ssa $< 500/\text{mm}^3$. Täydellinen korjaantuminen tapahtui 22 päivän sisällä. Kuumetta vaikean neutropenian yhteydessä ilmoitettiin 6,2 %:lla potilaista ja 1,7 %:ssa hoitokajoista. Infektioepisodeja esiintyi noin 10,3 %:lla potilaista (2,5 %:ssa hoitokajoista). Nämä liittyivät vaikeaan neutropeniaan noin 5,3 %:lla potilaista (1,1 %:ssa hoitokajoista) ja johtivat kuolemaan kahdessa tapauksessa.

Yhdistelmähoidossa:

Neutropeniaa ilmeni 82,5 %:lla potilaista, ja se oli vaikeaa (neutrofiiliarvo $< 500/\text{mm}^3$) 9,8 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitokajoista 67,3 %:ssa neutrofiiliarvo oli alle $1,000/\text{mm}^3$ ja 2,7 %:ssa $< 500/\text{mm}^3$. Täydellinen korjaantuminen tapahtui yleensä 7–8 päivän aikana.

Kuumetta vaikean neutropenian yhteydessä ilmoitettiin 3,4 %:lla potilaista ja 0,9 %:ssa hoitokajoista. Infektioepisodeja esiintyi noin 2 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitokajoista). Nämä liittyivät vaikeaan neutropeniaan noin 2,1 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitokajoista) ja johtivat kuolemaan yhdessä tapauksessa.

Anemia

Yksilääkehoito: Anemiaa ilmoitettiin noin 58,7 %:lla potilaista (8 %:lla hemoglobiini $< 8 \text{ g/dl}$ ja 0,9 %:lla hemoglobiini $< 6,5 \text{ g/dl}$).

Yhdistelmähoidossa: Anemiaa ilmoitettiin 97,2 %:lla potilaista (2,1 %:lla hemoglobiini $< 8 \text{ g/dl}$).

Trombosytopenia

Yksilääkehoito: Trombosytopeniaa ($< 100\,000 \text{ solua}/\text{mm}^3$) todettiin 7,4 %:lla potilaista ja 1,8 %:ssa hoitokajoista. Trombosyyttien määrä $\leq 50\,000 \text{ solua}/\text{mm}^3$ todettiin 0,9 %:lla potilaista ja 0,2 %:ssa hoitokajoista. Arvot normalisoituivat yleensä täysin 22. vuorokautteen mennessä.

Yhdistelmähoito: Trombosytopeniaa ($< 100\,000 \text{ solua}/\text{mm}^3$) todettiin 32,6 %:lla potilaista ja 21,8 %:ssa hoitokajoista. Vaikeaa trombosytopeniaa ($< 50\,000 \text{ solua}/\text{mm}^3$) ei ole havaittu.

Yksi tapaus perifeeristä trombosytopeniaa, johon liittyi trombosyyttivasta-aineiden muodostumista, on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia, joissa annostus on ollut kaksinkertaista suositeltuun annokseen nähden, on ilmoitettu. Suositeltuun annokseen nähden kaksinkertainen annostus saattaa olla fataalia. Tärkeimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat vaikea neutropenia ja ripuli. Siksi potilas on yliannostustapauksessa hoidettava erityistason yksikössä. Irinotekaani ei tiedetä olevan antidoottia. Tukihoidolla tulisi estää ripulista johtuva kuivuminen ja hoitaa mahdolliset tulehdukselliset komplikaatiot.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX19

Kokeelliset tiedot

Irinotekaani on puolisynteettinen kamptotekiniin johdos. Se on antineoplastinen aine, joka toimii DNA:n topoisomeraasi I:n spesifisenä estäjänä. Se metaboloituu karboksyyliesteriäisen vaikutuksesta useimmissa kudoksissa SN-38:ksi, jonka on todettu olevan aktiivisempi kuin irinotekaani puhdistetussa topoisomeraasi I:ssä ja irinotekaania sytotoksisempi useilla hiiren ja ihmisen kasvainsolulinjoilla. DNA:n topoisomeraasi I:n esto irinotekaanilla tai SN-38:lla aiheuttaa yksiketjuisen DNA:n vaurioita, jotka salpaavat DNA:n monistumishaarukan ja vastaavat sytotoksisuudesta. Tämä sytotoksinen vaikutus on todettu ajasta riippuvaksi ja spesifiseksi S-faasille.

P-glykoproteiini (MDR) ei tunnista irinotekania eikä SN-38:aa *in vitro*, ja irinotekaanilla on sytotoksisuutta doksorubisiinille ja vinblastiinille resistentissä solulinjoissa.

Lisäksi irinotekaanilla on laaja antituumorivaikutus *in vivo* hiiren kasvainmalleissa (P03 haimatiehyen adenokarsinooma, MA16/C nisän adenokarsinooma, C38 ja C51 paksusuolen adenokarsinoomat) ja ihmisen ksenokraffeissa (Co-4 paksusuolen adenokarsinooma, Mx-1 nisän adenokarsinooma, ST-15 ja SC-16 mahan adenokarsinoomat). Irinotekaani on aktiivinen P-glykoproteiinia (MDR) ekspressoivissa tuumoreissa (vinkristiinille ja doksorubisiinille resistentit P388-leukemiat).

Irinotekaanin antituumorivaikutuksen lisäksi irinotekaanin tärkein farmakologinen vaikutus on asetyylikoliinieresteriäisen esto.

Kliiniset tiedot

Yksilääkehoito metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoitona

Kliinisiin vaiheen II/III tutkimuksiin kuului yli 980 potilasta, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja joilla aiempi 5-FU-hoito ei ollut tehonnut. Irinotekaanin tehoa arvioitiin 765 potilaalla, joilla tauti eteni 5-FU-hoidon aikana tutkimukseen otettaessa.

	Faasi III					
	Irinotekaani vs. tukihoido			Irinotekaani vs. 5-FU		
	Irinotekaani	Tukihoido	p:n arvo	Irinotekaani	5-FU	p:n arvo
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
Elossaololuku ilman progressiota 6 kk:n kohdalla (%)	NA	NA		33.5	26.7	p=0,03

Elossaololuku 12 kk:n kohdalla (%)	36.2	13,8	p=0,0001	44.8	32.4	p=0,0351
Elossaoloaika (mediaani, kk)	9.2	6.5	p=0,0001	10.8	8.5	p=0,0351

5-FU = 5-Fluorourasiili
NA: Ei sovellettavissa

II vaiheen tutkimuksissa, jotka suoritettiin 455 potilaalla kolmen viikon välein tapahtuvaa annostusta käyttäen, tautivapaa elossaoloprosentti 6 kuukauden kohdalla oli 30 % ja elossaoloaika 9 kuukautta (mediaani). Taudin etenemisen alkamiseen kulunut aika oli 18 viikkoa (mediaani).

Lisäksi tehtiin ei-vertailevia vaiheen II tutkimuksia 304 potilaalla antamalla viikottain irinotekaania 125 mg/m² laskimoinfuusiona 90 minuutin aikana neljänä peräkkäisenä viikkona, jota seurasi 2 viikon lepotauko. Näissä tutkimuksissa taudin etenemisen alkamiseen kuluva aika oli 17 viikkoa (mediaani) ja elossaoloaika 10 kuukautta (mediaani). Samanlainen turvallisuusprofiili havaittiin viikon välein tapahtuvan annon yhteydessä 193 potilaalla aloitusannoksella 125 mg/m² verrattuna kolmen viikon välein tapahtuvaan annostukseen. Vetinen uloste ilmaantui päivänä 11 (mediaani).

Yhdistelmähoito metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona

Yhdistelmähoito foliinihapon ja 5-fluorourasiilin kanssa.

III vaiheen tutkimus tehtiin 385 ensilinjan hoitoa saavalla potilaalla, jolla oli metastasoinut kolorektaalisyöpä, antamalla hoito joko kahden viikon välein (ks. kohta 4.2) tai viikottain. Kahden viikon välein tapahtuvassa annostelussa ensimmäisenä päivänä annettiin ensin irinotekaania 180 mg/m² kahden viikon välein ja sen jälkeen infuusiona foliinihappoa (200 mg/m² kahden tunnin laskimoinfuusiona) ja 5-fluorourasiilia (400 mg/m² laskimoboluksena ja sen jälkeen 600 mg/m² 22 tunnin laskimoinfuusiona). Toisena päivänä foliinihappoa ja 5-fluorourasiilia annetaan samaa annosta ja antotapaa käyttäen. Kerran viikossa annettaessa irinotekaaniannos oli 80 mg/m², minkä jälkeen annettiin foliinihappoinfuusio (500 mg/m² kahden tunnin laskimoinfuusiona) ja sitten 5-fluorourasiilia (2 300 mg/m² 24 tunnin laskimoinfuusiona) kuuden viikon jaksona.

Yhdistelmähoitotutkimuksessa käyttäen kahta edellä kuvattua hoitotapaa irinotekaanin tehokkuutta evaluoitiin 198 potilaalla:

	Yhdistetty hoito (n=198)		Viikottainen annostus (n=50)		Annostus kahden viikon välein (n=148)	
	Irin. + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA
Vasteprocentti (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-arvo	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Taudin etenemiseen kulunut aika (mediaani, kk)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-arvo	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Vasteen kesto (mediaani, kk)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-arvo	NS		p=0,043		NS	
Vasteen kesto ja stabilisaatio (mediaani, kk)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-arvo	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Hoidon epäonnistumiseen kulunut aika (mediaani, kk)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-arvo	p = 0,0014		NS		p < 0,001	

Eloonjäänti (mediaani)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-arvo	p = 0,028		NS		p = 0,041	

Irin. = Irinotekaani

5-FU = 5-fluorourasiili

FA = foliinihappo

NS = Ei merkitsevä

* Tutkimussuunnitelman mukainen analyysi

Kerran viikossa annettaessa vaikeaa ripulia esiintyi 44,4 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona irinotekaania ja 5-FU/FA:ta, ja 25,6 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää 5-FU/FA:ta. Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiiliarvo <500 solua/mm³) esiintyi 5,8 %:lla potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona irinotekaania ja 5-FU/FA:ta, ja 2,4 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää 5-FU/FA:ta.

Lisäksi selkeään suoritustason huononemiseen kulunut aika (mediaani) oli merkitsevästi pitempi ryhmässä, joka sai 5-FU/FA:n kanssa irinotekaania, kuin pelkkää 5-FU/FA:ta saavien ryhmässä (p = 0,046).

Elämänlaatua arvioitiin tässä faasi III:n tutkimuksessa EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeen avulla. Selkeään huononemiseen kulunut aika oli jatkuvasti pitempi irinotekaaniryhmissä. Yleinen terveydentila/elämänlaatu oli hiukan, vaikkakaan ei merkitsevästi parempi irinotekaaniyhdistelmää saavien ryhmässä osoittaen, että irinotekaani oli yhdistelmähoitossa tehokas elämänlaadun kärsimättä.

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 ilman setuksimabia (599 potilasta) potilailla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa metastaattiseen sairauteen.

Niiden potilaiden, joiden kasvain ilmensi villityypin KRAS-geeniä, osuus oli 64 % siitä potilasryhmästä, jonka KRAS-tila voitiin määrittää.

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa tehon osalta saaduista tuloksista:

	Kokonaisryhmä		Villityypin KRAS-geeniä ilmentävä ryhmä	
Muuntuja / Tunnusluku	Setuksimabi + FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Setuksimabi + 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)
p-arvo	0,0038		0,0025	
PFS				
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 setuksimabin kanssa irinotekaania sisältäneen solunsalpaajahoidon epäonnistuttua:

Setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoitona on tutkittu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. Yhdistelmähoitoa annettiin yhteensä 356 potilaalle, joilla oli epidermaalisen kasvutekijän reseptoria

(EGFR) ilmentävä metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja joiden irinotekaania sisältänyt solunsalpaajahoito oli äskettäin epäonnistunut. Lisäksi potilaiden Karnofsky-toimintakykyasteet olivat vähintään 60, mutta useimpien Karnofsky-toimintakykyasteet olivat ≥ 80 .

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

IMCL CP02-9923: Tässä avoimessa tutkimuksessa, jossa oli yksi hoitohaara, tutkittiin yhdistelmähoitoa 138 potilaalla.

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto näiden tutkimusten tehoa koskevista tuloksista:

Tutkimus	n	ORR		DCR		PFS (kk)		OS (kk)	
		n (%)	95 % CI	n (%)	95 % CI	Medi-aani	95 % CI	Medi-aani	95 % CI
Setuksimabi + irinotekaani									
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
Setuksimabi									
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 = taudin etenemisestä vapaa eloonjääminen

Setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoidon teho oli parempi verrattuna pelkkään setuksimabihoitoon objektiivisten hoitovasteiden (ORR) määrässä, niiden potilaiden määrässä, joilla tauti saatiin hallintaan (DCR), sekä taudin etenemisestä vapaan eloonjäämisen (PFS) suhteen. Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa ei osoitettu vaikutuksia kokonaiseloonjäämiseen (OS) (riskisuhde 0,91, $p = 0,48$).

Yhdistelmähoito bevasitumabin kanssa:

Faasin III satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin bevasitumabin ja irinotekaani/5-FU/FA:n yhteiskäyttöä ensilinjan hoitona metastasoituneessa paksusuoli- tai peräsuolikarsinoomassa (tutkimus AVF2107g). Bevasitumabin lisääminen irinotekaani/5-FU/FA-yhdistelmään paransi kokonaiseloonjäämistä tilastollisesti merkittävästi. Kliininen hyöty, jota mitattiin kokonaiseloonjäämisestä, todettiin kaikissa ennalta määritellyissä potilaiden alaryhmissä, mukaan lukien ne, joissa potilaat oli määriteltä 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 koskeneista tuloksista.

	Hoitohaara 1 Irinotekaani/ 5-FU/FA / lumelääke	Hoitohaara 2 Irinotekaani/ 5-FU/FA / bevasitumabi ^a

Potilaiden lukumäärä	411	402
Kokonaiseloonjääminen		
Mediaaniaika (kk)	15,6	20,3
95 % :n luottamusväli	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Riskisuhde ^b		0,660
p-arvo		0,00004
Taudin etenemisestä vapaa eloonjääminen (progression-free survival)		
Mediaaniaika (kk)	6,2	10,6
Riskisuhde		0,54
p-arvo		< 0,0001
Kokonaisvaste		
Osuus (%)	34,8	44,8
95 % :n luottamusväli	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
p-arvo		0,0036
Vasteen kesto		
Mediaaniaika (kk)	7,1	10,4
25–75 persentiili (kk)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg joka toinen viikko

^b Suhteessa verrokkihaaraan

Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa

Satunnaistetusta, kontrolloidusta faasin III tutkimuksesta (CAIRO) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 1000 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaanin 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 (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaanin (350 mg/m² päivänä 1) ja kolmannen linjan hoitona kapesitabiinin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmää. Yhdistelmähoito koostui ensilinjan hoitona käytetystä kapesitabiinin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja irinotekaanin (250 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä (XELIRI) ja toisen linjan hoitona annetusta kapesitabiinin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä. Kaikkia hoitosyklejä annettiin kolmen viikon välein. Hoitoaikkeen mukaisen ryhmän ensilinjan hoidossa taudista vapaan eloonjäämisen mediaani oli Xeloda-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) väliallyksistä saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaanin ja bevasitumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 115:tä satunnaistettua potilasta hoidettiin kapesitabiinin, irinotekaanin (XELIRI) ja bevasitumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (800 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), irinotekaani (200 mg/m² 30 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitumabi (7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 118 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), oksaliplatiini (130 mg/m² kahden tunnin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitumabi (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 bevasitumabin yhdistelmä) verrattuna 74 %:iin (XELOX-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmä). Kokonaisvaste (täydellinen vaste ja osittainen vaste) oli 45 % (XELOX-

hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä) verrattuna 47 %:iin (XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä).

Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka

Tärkeimpien toksisten vaikutusten voimakkuus irinotekaani -hoidon aikana (esim. ripuli ja leukoneutropenia) on suhteessa lähtöaine- ja SN-38-metaboliittialtistukseen (AUC). Yksinään käytettäessä hematologisen toksisuuden (leukosyyttiarvon lasku ja neutrofiilien pienin arvo) ja ripulin voimakkuuden havaittiin korreloivan merkitsevästi sekä irinotekaaniin että SN-38-metaboliitin AUC-arvoihin.

UGT1A1-entsyymien vähentynyt aktiivisuus

Uridiiniidifosfaattiglukuronosyyli transferaasi 1A1 (UGT1A1) -entsyymi osallistuu irinotekaaniin 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 entsyymien vähentynyt aktiivisuus. Meta-analysista saadut tiedot viittaavat siihen, että jos henkilöllä on Crigler-Najjarin oireyhtymän (tyyppi 1 ja tyyppi 2) tai jos henkilö on homotsygoottinen UGT1A1*28-alleelin suhteen (Gilbertin oireyhtymä), hänellä on suurentunut hematotoksisuuden (aste 3–4) vaara, kun irinotekaania annetaan kohtalaisina tai suurina annoksina (> 150 mg/m²). UGT1A1-genotyypin ja irinotekaaniin aiheutuvan ripulin välistä yhteyttä ei ole osoitettu.

Jos irinotekaania annetaan potilaalle, jonka tiedetään olevan homotsygoottinen UGT1A1*28:n suhteen, hänelle on annettava tavanomainen aloitusannos. Näitä potilaita on kuitenkin seurattava tarkoin hematotoksisuuden havaitsemiseksi. Jos aiemman hoidon yhteydessä on esiintynyt hematotoksisuutta, potilaan irinotekaaniannostuksen 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

Irinotekaani poistui elimistöstä joko kaksi- tai kolmivaiheisesti ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle infusoitiin 100–750 mg/m² irinotekaania 30 minuutin ajan laskimoon kolmen viikon välein. Plasmapuhdistuma oli keskimäärin 15 l/h/m² ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{dss}) 157 l/m². 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/m², 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 suuresti yksilöiden välillä.

Irinotekaaniin populaatiofarmakokineettinen analyysi on tehty 148 potilaalla, joilla oli levinnyt kolorektaalisyöpä ja joita oli hoidettu erilaisten annostelukaavioiden mukaan ja erilaisilla annoksilla faasi II tutkimuksissa. Kolmitilamallilla arvioidut farmakokineettiset parametrit olivat yhtäläisiä faasi I tutkimuksissa havaittujen parametrien kanssa. Kaikki tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus irinotekaaniin (CPT-11) ja SN-38:lle lisääntyi suhteessa annettuun CPT-11 annokseen; näiden farmakokineetikka on riippumaton aikaisempien hoitokertojen lukumäärästä ja annostelukaaviosta.

In vitro irinotekaaniin plasmaproteiiniin sitoutuminen oli noin 65 % ja SN-38:n 95 %.

14C-merkityn lääkkeen massabalanssi- ja metaboliatutkimukset osoittivat, että enemmän kuin 50 % laskimoon annetusta irinotekaaniannoksesta erittyy muuttumattomana lääkkeenä, 33 % ulosteisiin, erityisesti sapen kautta, ja 22 % virtsaan.

Alla mainitut kaksi metaboliareittiä vastaavat kummatkin vähintään 12 % annoksesta:

- Karboksyylesteraasien välittämä hydrolyysi aktiiviseksi SN-38-metaboliitiksi, joka eliminoituu pääasiallisesti glukuronidaation kautta ja erittyy edelleen sapen ja munuaisten kautta (alle 0,5 % irinotekaaniannoksesta). Todennäköisesti SN-38-glukuronidi hydrolysoituu edelleen suolistossa.
- Sytokromi CYP-3A entsyymeistä riippuvat hapettumiset johtaen uloimman piperidiinirenkään aukeamiseen ja aminopentanohappojohdoksen (APC) ja primaarin amiinijohdoksen muodostumiseen (NPC) (ks. kohta 4.5).

Eniten plasmassa on muuttumatonta irinotekaania, sitten APC:tä, SN-38-glukuronidia ja SN-38:a. Vain SN-38:lla on merkittävää sytotoksista aktiivisuutta.

Irinotekaaniin puhdistuma vähenee noin 40 % kun potilaan bilirubinemia on 1,5 – 3 kertaa viitearvon yläraja. Näillä potilailla 200 mg/ m² irinotekaaniannos johtaa vastaavaan plasman lääkeainealtistukseen kuin annos 350 mg/ m² sellaisilla syöpäpotilailla, joilla on normaalit maksaparametrit.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irinotekaani ja SN-38 on osoitettu mutageenisiksi in vitro kromosomiberraatiotestissä CHO-soluissa sekä in vivo mikronukleustestissä hiirellä. Niillä ei kuitenkaan todettu mutageenisyyttä Amesin testissä.

Rotilla, jotka saivat maksimiannoksen 150 mg/m² (alle puolet ihmisen suositusannoksesta) kerran viikossa 13 viikon ajan, ei todettu hoitoon liittyviä tuumoreita 91 viikon aikana hoidon jälkeen.

Kerta-annoksella ja toistuvalla annostuksella tehtyjä toksisuustutkimuksia on tehty hiirillä, rotilla ja koirilla. Tärkein toksinen vaikutus kohdistui lymfaattiseen ja hematopoieettiseen järjestelmään. Koirilla todettiin suolen limakalvon atrofiaa ja paikallisia nekrooseja viivästyneeseen ripuliin liittyen. Koirilla todettiin myös karvanlähtöä. Näiden vaikutusten vaikeusaste oli annoksesta riippuva ja korjaantuva.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E420)

Maitohappo (E270)

Natriumhydroksidi ja/tai hydrokloridihappo (pH:n säätöön)

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

Avaamattomien injektioipullojen kesto aika on 3 vuotta.

Irinotecan Pfizer -injektiopullot tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen, koska infuusiokonsentraatti ei sisällä antibakteerisia säilytysaineita.

Kesto aika laimentamisen jälkeen:

Valmiste laimennettuna 50 mg/ml (5 %) glukoosi- tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionesteeseen säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 72 tuntia 2-8 °C:ssa. Mikrobiologisesti kannalta katsottuna tuote tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Ellei näin tapahdu, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloidussa ja validoidussa aseptisessä ympäristössä.

6.4 Säilytys

Säilytä injektiopullot ulkopakkauksessa. Ei saa jäätyä. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

- 2 ml ruskeassa lasisessa (tyyppi 1) Onco-Tain[®] pullossa, fluorobutylikumisuljin, jossa teflonpinnoite sisäpinnalla.
- 5 ml ruskeassa lasisessa (tyyppi 1) Onco-Tain[®] pullossa, fluorobutylikumisuljin, jossa teflonpinnoite sisäpinnalla.
- 25 ml ruskeassa lasisessa (tyyppi 1) Onco-Tain[®] pullossa, fluorobutylikumisuljin, jossa teflonpinnoite sisäpinnalla.

Jokainen pakkaus sisältää 1 injektiopullon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Onco-Tain[®] on Pfizerin omistama ulkoinen injektiopullon suojajärjestelmä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on laimennettava ennen käyttöä. Ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Laimentamisen jälkeen valmiste on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

Irinotecan Pfizer, kuten muutkin antineoplastiset aineet, vaativat huolellista valmistusta ja käsittelyä. Suojalaseja, kasv suojusta ja suojakäsineitä on käytettävä.

Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä sytotoksisia aineita.

Jos Irinotecan Pfizer -infuusiokonsentraattia tai infuusionestettä joutuu iholle, se pestään heti perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos Irinotecan Pfizer -infuusiokonsentraattia tai infuusionestettä joutuu limakalvolle, pestään heti vedellä.

Laskimoinfuusion valmistelu. Kuten kaikki injektiovalmisteet, Irinotecan Pfizer -liuos on valmistettava aseptista tekniikkaa noudattaen (ks. kohta 6.3).

Jos injektiopulloissa tai infuusionesteissä havaitaan sakkautumista, on valmiste hävitettävä sytotoksisten aineiden hävittämistä koskevan standardikäytännön mukaisesti.

Vedä aseptisesti tarvittava määrä Irinotecan Pfizer -infuusiokonsentraattia ampullista kalibroituun ruiskuun ja injisoi 250 ml:n infuusiopussiin tai pulloon, joissa on ainoastaan joko 0,9-prosentista

natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä. Tämän jälkeen infuusioneste sekoitetaan perusteellisesti käsin pyörittämällä.

Hävittäminen. Kaikki laimentamiseen ja annosteluun käytetyt materiaalit on hävitettävä sytotoksisten aineiden hävittämistä koskevan käytännön mukaisesti.

7 MYYNTELUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy,
Tietokuja 4,
00330 Helsinki

8 MYYNTELUVAN NUMERO

17613

9 MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2003 / 10.6.2013

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irinotecan Pfizer 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 20 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat motsvarande 17,33 mg irinotekan.

En injektionsflaska på 2 ml innehåller 40 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

En injektionsflaska på 5 ml innehåller 100 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

En injektionsflaska på 25 ml innehåller 500 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Sorbitol: (E420) 45,0 mg/ml.

En 40 mg/2 ml injektionsflaska innehåller 0,069 mg/ml natrium (0,14 mg).

En 100 mg/5 ml injektionsflaska innehåller 0,071 mg/ml natrium (0,35 mg).

En 500 mg/25 ml injektionsflaska innehåller 0,071 mg/ml natrium (1,77 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar, färglös till ljus gul lösning.

pH: 3,0-3,8

Osmolalitet: 276 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Irinotecan Pfizer är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektal cancer:

- i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra (FA) till patienter som inte tidigare fått kemoterapi för avancerad sjukdom.
- som monoterapi till patienter med resistens mot 5-fluorouracilbaserad behandling.

Irinotecan Pfizer i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer, som uttrycker epidermal tillväxtfaktor (EGFR) och KRAS vildtyp, och inte fått tidigare behandling mot metastaserande sjukdom eller efter sviktande irinotekaninnehållande cytotoxisk behandling (se avsnitt 5.1).

Irinotecan Pfizer i kombination med 5-fluorouracil, folinsyra och bevacizumab är indicerat som förstalinjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer.

Irinotecan Pfizer i kombination med capecitabin med eller utan bevacizumab är indicerat som

förstalinjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Enbart för vuxna. Utspädd Irinotecan Pfizer infusionslösning ska infunderas i en perifer eller central ven.

Rekommenderad dosering

Doseringar av irinotekan som nämns i den här produktresumén refererar till mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

Som monoterapi (till tidigare behandlade patienter)

Den rekommenderade dosen irinotekan är 350 mg/m^2 som ges under 30-90 minuter som en intravenös infusion var 3:e vecka (se avsnitt 4.4 och 6.6).

Som kombinationsbehandling (till tidigare obehandlade patienter)

Säkerhet och effekt av irinotekan i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och folinsyra har utvärderats med följande dosschema (se avsnitt 5.1).

- Irinotekan plus 5-FU/folinsyra enligt tvåveckorsschema.

Den rekommenderade dosen av irinotekan är 180 mg/m^2 givet en gång varannan vecka som en intravenös infusion under 30-90 minuter, åtföljt av en infusion av folinsyra och 5-fluorouracil.

För dosering och administreringsätt vid kombinationsbehandling med cetuximab, se produktresumén för detta läkemedel. Vanligtvis ges samma dos irinotekan som under de senaste cyklerna av den tidigare behandlingen med irinotekan. Irinotekan får ej administreras tidigare än 1 timme efter avslutad infusion av cetuximab.

För dosering och administreringsätt av bevacizumab, se produktresumén för bevacizumab.

För dosering och administreringsätt vid kombinationsbehandling med capecitabin, se avsnitt 5.1 och relevanta avsnitt i produktresumén för capecitabin.

Dosjustering

Irinotekan bör ges när tillfredsställande återhämtning har skett av samtliga biverkningar till grad 0 eller 1 på NCI-CTC-skalan (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) och när behandlingsrelaterad diarré har gått om fullständigt.

Inför start av nästa behandlingskur bör dosen av irinotekan, och av 5-FU i förekommande fall, reduceras i enlighet med den svåraste graden av biverkan efter föregående infusion. Behandlingsuppehåll bör göras under 1-2 veckor för att tillåta återhämtning från behandlingsrelaterade biverkningar.

Följande biverkningar bör medföra en dosreduktion på 15 till 20 % för irinotekan och/eller 5-FU i förekommande fall:

- Hematologisk toxicitet (neutropeni grad 4), febril neutropeni (neutropeni grad 3-4 och feber grad 2-4), trombocytopeni och leukopeni (grad 4).
- Icke hematologisk toxicitet (grad 3-4).

Rekommendationer för dosjustering av cetuximab vid kombinationsbehandling med irinotekan ska följas, se produktresumén för cetuximab.

Vid kombinationsbehandling med capecitabin hos patienter som är 65 år eller äldre rekommenderas en

reducering av initialdosen capecitabin till 800 mg/m² två gånger dagligen enligt produktresumén för capecitabin. Se också produktresumén för capecitabin för rekommenderade dosjusteringar vid kombinationsbehandling.

Behandlingstidens längd

Behandling med irinotekan bör fortsätta till dess att en objektiv progression av sjukdomen eller oacceptabel toxicitet föreligger.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt leverfunktion

Monoterapi

Bilirubinvärden i blodet (upp till 3 gånger det övre normalvärdet) hos patienter med allmäntillstånd, ≤ 2 (enligt WHO), bör bestämma startdosen av irinotekan. Hos dessa patienter med hyperbilirubinemi och en protrombintid större än 50 %, är clearance av irinotekan reducerat (se avsnitt 5.2) och risken för hematologisk toxicitet är därför ökad. Därför bör fullständig blodbild bestämmas varje vecka hos dessa patienter.

- Hos patienter med bilirubinvärden upp till 1,5 gånger det övre normalvärdet, är den rekommenderade dosen för irinotekan 350 mg/m².
- Hos patienter med bilirubinvärden mellan 1,5 - 3 gånger det övre normalvärdet är den rekommenderade dosen för irinotekan 200 mg/m².
- Patienter som har ett bilirubinvärde mer än 3 gånger det övre normalvärdet ska inte behandlas med irinotekan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Data för patienter med leverfunktionsnedsättning som fått kombinationsbehandling med irinotekan saknas.

Nedsatt njurfunktion

Behandling med irinotekan rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion eftersom studier på denna patientgrupp saknas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på äldre patienter. Dosen till dessa patienter ska dock väljas med omsorg, då det hos denna patientgrupp är vanligare med nedsatta organfunktioner, särskilt levern. Den här patientgruppen kräver en mer intensiv övervakning (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion (se avsnitt 4.4).

Tidigare allvarliga överkänslighetsreaktioner mot irinotekanhydroklorid eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Bilirubinvärde > 3 gånger det övre normalvärdet (se avsnitt 4.4).

Allvarlig benmärgssvikt.

Allmäntillstånd enligt WHO > 2.

Samtidig användning av preparat innehållande johannesört (se avsnitt 4.5).

För ytterligare kontraindikationer för cetuximab, bevacizumab och capecitabin se produktresumén för dessa läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av Irinotekan Pfizer bör endast ske vid enheter som är specialiserade på administrering av cytostatika och läkemedlet bör endast administreras under överseende av läkare med specialistkompetens inom onkologi.

Med beaktande av biverkningarnas art och frekvens ska irinotekan endast föreskrivas i följande fall efter att den förväntade nyttan vägts mot de möjliga riskerna med behandlingen:

- Till patienter som har en riskfaktor, särskilt de med allmäntillstånd enligt WHO = 2.
- I de sällsynta fall där det bedöms att patienten troligen ej kommer att följa anvisningarna för hantering av biverkningar (behov av omedelbar och förlängd diarrébehandling kombinerat med högt vätskeintag vid uppkomst av fördröjd diarré). Noggrann övervakning på sjukhus rekommenderas för dessa patienter.

Som monoterapi ges irinotekan vanligtvis med dosering var 3:e vecka. Emellertid kan veckovis dosering (se avsnitt 5) övervägas hos patienter med särskilt hög risk för svår neutropeni eller som behöver noggrann uppföljning.

Fördröjd diarré

Patienterna ska uppmärksammas på risken för fördröjd diarré som kan inträffa när som helst 24 timmar efter administrering av irinotekan och fram till nästa behandlingskur. Vid monoterapi var mediantiden till den första flytande avföringen 5 dagar efter infusion med irinotekan. Patienterna ska snarast informera sin läkare om att de har fått diarré och omedelbart inleda lämplig behandling.

Patienter som löper ökad risk för diarré är de som tidigare fått strålbehandling mot buk eller bäcken, som initialt har hyperleukocytos, som har ett allmäntillstånd enligt WHO ≥ 2 samt kvinnor. Utan adekvat behandling kan diarrén vara livshotande, framför allt hos patienter med samtidig neutropeni.

Så snart som den första flytande avföringen inträffar ska patienten börja dricka stora mängder vätska som innehåller elektrolyter och adekvat behandling mot diarré ska inledas omedelbart. Denna behandling bör ordineras av den avdelning som givit irinotekan. Hemskrivna patienter bör ha de ordinerade medicinerna tillgängliga för att omgående kunna behandla diarré om sådan uppkommer. Dessutom måste patienten informera sin läkare eller avdelningen när/om diarré uppkommit.

Den nuvarande rekommenderade behandlingen mot diarré består av höga doser loperamid (4 mg initialt följt av 2 mg varannan timme). Denna behandling bör fortsätta i 12 timmar efter den sista flytande avföringen och ska inte ändras. I inget fall bör loperamid ges i mer än 48 timmar i följd i denna dos på grund av risken för paralytisk ileus och inte heller kortare tid än 12 timmar.

Profylaktisk behandling med ett bredspektrumantibiotikum bör ges som tillägg om diarrén åtföljs av svår neutropeni (neutrofilantal < 500 celler/mm³).

Sjukhusvård som tillägg till antibiotikabehandling vid diarré rekommenderas i följande fall:

- om diarrén åtföljs av feber
- vid allvarlig diarré (som kräver intravenös hydrering)
- om diarrén inte upphör efter 48 timmars behandling med loperamid i högdos.

Loperamid ska inte administreras profylaktiskt, inte ens till patienter som har haft fördröjd diarré vid tidigare administrering av läkemedlet.

Dosreduktion rekommenderas vid påföljande behandlingscykler till patienter som har fått allvarlig diarré (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Kontroller varje vecka av fullständig blodstatus rekommenderas under behandlingen med irinotekan. Patienterna bör uppmärksammas på risken för neutropeni och betydelsen av feber. Febril neutropeni ($>38\text{ °C}$ och antal neutrofila granulocyter $\leq 1\ 000$ celler/ mm^3) bör behandlas akut på sjukhus med intravenösa bredspektrumantibiotika.

Hos patienter, som haft svåra hematologiska biverkningar, bör dosen reduceras vid påföljande cykler (se avsnitt 4.2).

Det föreligger ökad risk för infektioner och hematologisk toxicitet hos patienter med allvarlig diarré. Kontroll av fullständig blodstatus ska därför göras på dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionsprov ska utföras inför behandlingsstart samt därefter före varje behandlingscykel.

Veckovis övervakning med komplett analys av blodstatus bör utföras hos patienter med ett bilirubinvärde mellan 1,5- 3 gånger det övre normalvärdet, beroende på ett minskat clearance för irinotekan (se avsnitt 5.2) och därmed ökad risk för hematotoxicitet. För patienter med ett bilirubinvärde som är mer än 3 gånger det övre normalvärdet, se avsnitt 4.3.

Illamående och kräkningar

Profylaktisk behandling med antiemetika rekommenderas före varje behandling med irinotekan. Illamående och kräkningar har rapporterats ofta. Patienter med kräkningar i samband med fördröjd diarré ska läggas in på sjukhus för adekvat behandling så fort som möjligt.

Akut kolinergiskt syndrom

Om akut kolinergiskt syndrom uppträder (definierat som tidig diarré och en varierande symptombild t ex svettningar, bukkramper, pupillsammandragning och salivering), bör atropinsulfat (0,25 mg subkutant) ges om inte kliniska kontraindikationer föreligger (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iaktas hos patienter med astma. Till patienter som drabbats av akut och allvarligt kolinergt syndrom rekommenderas atropinsulfat profylaktiskt vid påföljande cykler.

Sjukdomar i andningsorgan

En mindre vanlig biverkan av irinotekanbehandling är interstitiell lungsjukdom, påvisbar i form av lunginfiltrat. Interstitiell lungsjukdom kan få dödlig utgång. Riskfaktorer som möjligen kan associeras med utvecklingen av interstitiell lungsjukdom inkluderar användande av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling samt celltillväxtfaktorer. Patienter med riskfaktorer ska följas noga med avseende på respiratoriska symptom före och under irinotekanbehandling.

Extravasering

Även om irinotekan inte är känt för att orsaka blåsbildning ska försiktighet iaktas för att undvika extravasering. Infusionsstället ska kontrolleras för tecken på inflammation. Om extravasering inträffar rekommenderas det att skölja infusionsstället och lägga på is.

Hjärtsjukdomar

Vid behandling med irinotekan har myokardischemi observerats, främst hos patienter med

underliggande hjärtsjukdomar, andra kända riskfaktorer för hjärtsjukdomar eller tidigare cytotoxisk kemoterapi (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända riskfaktorer ska därför övervakas noga och åtgärder ska vidtas för att minimera alla påverkbara riskfaktorer (t ex rökning, hypertension och hyperlipidemi).

Immunosuppressiva effekter/Ökad känslighet för infektioner

Administrering av levande eller attenuerat vaccin hos patienter med nedsatt immunförsvar till följd av kemoterapi, inklusive irinotekan, kan resultera i allvarliga eller livshotande infektioner. Vaccinering med levande vaccin ska därför undvikas hos patienter som behandlas med irinotekan. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan administreras, men effekten av dessa vaccin kan försvagas.

Äldre patienter

Eftersom nedsatt organfunktion, till exempel leverfunktion, är vanligare hos äldre patienter bör dosering av irinotekan ske med försiktighet till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion

Patienter får inte behandlas med irinotekan förrän eventuell tarmobstruktion är hävd (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Studier på denna patientgrupp saknas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Övrigt

Eftersom detta läkemedel innehåller sorbitol är det olämpligt att ge vid ärftlig fruktosintolerans. I sällsynta fall har njursvikt, blodtrycksfall eller cirkulationssvikt förekommit hos patienter som har haft episoder med dehydrering i anslutning till diarré och/eller kräkningar eller sepsis.

Adekvat preventivmetod måste användas under behandlingen och i minst tre månader efter slutförd behandling (se avsnitt 4.6).

Samtidig administrering av irinotekan tillsammans med en stark hämmare (t ex ketokonazol) eller inducerare (t ex karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin eller johannesört) av cytokrom CYP3A4 kan förändra metabolismen av irinotekan och ska undvikas (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktion mellan irinotekan och neuromuskulärt blockerande medel kan inte uteslutas. Irinotekan hämmar kolinesteras och läkemedel som motverkar acetylkolinesterasaktivitet kan förlänga suxametons neuromuskulärt blockerande effekt och motverka ickedepolariserande läkemedels neuromuskulära blockad.

Flertalet studier har visat att samtidig administrering av CYP3A-inducerande antiepileptiska läkemedel (t ex karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin) leder till minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid med reducerade farmakodynamiska effekter som följd.

Effekterna av dessa antiepileptiska läkemedel återspeglades av en minskning i AUC för SN-38 och SN-38G med 50 % eller mer. Dessutom kan induktionen av P450 3A-enzymerna öka både glukuronidering och gallutsöndring och dessa effekter kan bidra till minskad exponering av irinotekan och dess metaboliter.

En studie har visat att samtidig administrering av ketokonazol resulterade i en minskning i AUC för APC med 87 % och en ökning i AUC för SN-38 med 109 % jämfört med när endast irinotekan ges. Försiktighet bör iaktas för de patienter som samtidigt tar läkemedel som är kända för att hämma (t ex ketokonazol) eller inducera (t ex karbamazepin, fenobarbital, fenytoin eller rifampicin) läkemedelsmetabolismen via CYP3A4. Samtidig administrering av irinotekan tillsammans med en

hämmare/inducerare av denna metaboliska väg kan förändra metabolismen av irinotekan och bör undvikas (se avsnitt 4.4).

I en liten farmakokinetisk studie (n=5), där irinotekan 350 mg/m² administrerades samtidigt med 900 mg johannesört (*Hypericum perforatum*), observerades en minskning av plasmakoncentrationerna med 42 % av den aktiva metaboliten av irinotekan, SN-38.

Johannesört minskar plasmanivåerna av SN-38. Som ett resultat av detta, bör johannesört ej administreras tillsammans med irinotekan (se avsnitt 4.3).

Administrering tillsammans med 5-fluorouracil/folinsyra i kombinationsbehandling förändrar inte farmakokinetiken hos irinotekan.

Det finns inga belägg för att säkerhetsprofilen för irinotekan påverkas av cetuximab eller *vice versa*.

Resultaten från en läkemedelsinteraktionsstudie visade ingen signifikant effekt av bevacizumab på farmakokinetiken för irinotekan och dess aktiva metabolit SN-38. Detta utesluter dock inte en ökad toxicitet på grund av dess farmakologiska egenskaper.

Atazanavirsulfat

Samtidig administrering av atazanavir (som hämmar enzymerna CYP3A4 och UGT1A1) kan öka den systemiska exponeringen för SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan. Detta ska beaktas när dessa två läkemedel administreras samtidigt.

Interaktioner gemensamma för alla cytotoxiner:

På grund av den ökade risken för trombos vid tumörsjukdom används ofta antikoagulationsbehandling. Variabiliteten mellan individer gällande trombogenicitet vid sjukdom och möjliga interaktioner mellan orala antikoagulantia och kemoterapi är stora. Detta innebär att om vitamin K- antagonist-antikoagulantia är indicerat bör man öka frekvensen av mätning av INR (International Normalised Ratio) på grund av det snäva terapeutiska fönstret

Kontraindicerad samtidig användning

- Vaccin mot gula febern: risk för allmänreaktion, som lett till döden, p.g.a. vaccinet.

Ej rekommenderade samtida behandlingar

- Levande attenuerat vaccin (utöver gula febern): risk för systemisk, möjligtvis livshotande sjukdom. Denna risk ökar för patienter som redan har nedsatt immunförsvar pga underliggande sjukdomar. _

I mån av möjlighet använda ett avdödat vaccin istället (poliomyelit).

- Fenytoin: Risk för ökad frekvens av anfall på grund av minskad absorption av fenytoin orsakad av det cytotoxiska läkemedlet.

Samtidig användning som bör beaktas

- Ciklosporin, takrolimus; Ökad immunosuppression med risk för proliferation av lymfocyter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av irinotekan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Irinotekan ska användas under graviditet, endast då det kliniska tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med irinotekan. Fördelarna med behandlingen ska vägas mot de möjliga riskerna för fostret i varje enskilt fall.

Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 1 månad efter avslutad behandling. Män måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Det finns inga data på irinotekans effekt på fertiliteten hos människor. I djur har biverkningar av irinotekan på fertiliteten hos avkomman dokumenterats (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om irinotekan utsöndras i human bröstmjolk. 14C-irinotekan har detekterats i mjölk hos diggande råttor. Irinotekan är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör varnas för att yrsel eller synrubbingar kan inträffa inom 24 timmar efter infusion av irinotekan och tillrådas att inte köra bil eller sköta maskiner om dessa symptom uppträder.

4.8 Biverkningar

Biverkningar specificerade i detta avsnitt gäller för irinotekan. Det finns inga belägg för att säkerhetsprofilen för irinotekan påverkas av cetuximab eller *vice versa*. Vid kombinationsterapi med cetuximab tillkom rapporter om biverkningar som är förväntade vid behandling med cetuximab (som t ex acneliknande utslag, 88 %). Se därför även produktresumén för cetuximab.

För information om biverkningar för detta läkemedel i kombination med bevacizumab, se produktresumén för bevacizumab.

Biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med capecitabin i kombination med irinotekan utöver dem som observerats för capecitabin i monoterapi eller som observerats med en högre frekvens än capecitabin i monoterapi inkluderar: *Mycket vanliga biverkningar, alla svårighetsgrader*: trombos/embolism; *Vanliga biverkningar, alla svårighetsgrader*: överkänslighetsreaktioner, hjärtischemi/hjärtinfarkt; *Vanliga biverkningar, grad 3 och grad 4*: febril neutropeni. För fullständig information om biverkningar för capecitabin, se produktresumén för capecitabin.

Biverkningar av allvarlighetsgrad 3 och grad 4 som rapporterats hos patienter som behandlats med capecitabin i kombination med irinotekan och bevacizumab utöver dem som observerats för capecitabin i monoterapi eller som observerats med en högre frekvens än för capecitabin i monoterapi inkluderar: *Vanliga biverkningar, grad 3 och grad 4*: neutropeni, trombos/embolism, hypertension, och hjärtischemi/hjärtinfarkt. För fullständig information om biverkningarna för capecitabin och bevacizumab, se respektive produktresumé.

Följande biverkningar anses vara relaterade till administrering av irinotekan och har rapporterats hos 765 patienter med den rekommenderade dosen 350 mg/m² som monoterapi, och från 145 patienter behandlade med irinotekan i kombinationsterapi med 5-FU/FA varannan vecka med den rekommenderade dosen på 180 mg/m².

Biverkningar anges i tabellen nedan enligt MedDRA-systemet. Inom varje frekvensgrupp presenteras oönskade effekter med fallande allvarlighetsgrad.

Mycket vanliga: ≥1/10

Vanliga: ≥1/100, <1/10

Mindre vanliga: ≥1/1 000, <1/100

Sällsynta: ≥1/10 000, <1/1 000

Mycket sällsynta: <1/10 000; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Njursvikt, hypotension eller hjärt-

		cirkulationssvikt har observerats hos patienter med sepsis
	Ingen känd frekvens	Svampinfektioner* Virusinfektioner†
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni (reversibel och inte kumulativ) Anemi Trombocytopeni vid kombinationsbehandling Infektiösa episoder vid monoterapi
	Vanliga	Febril neutropeni Infektiösa episoder vid kombinationsterapi Infektiösa episoder associerat med svår neutropeni vilket resulterat i 3 dödsfall Trombocytopeni vid monoterapi
	Mycket sällsynta	Ett fall av perifer trombocytopeni med trombocyt-antikroppar har rapporterats
	Ingen känd frekvens	Leukopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Måttliga allergiska reaktioner
	Sällsynta	Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Tumörlyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Övergående talrubbingar
Hjärtat	Sällsynta	Hypertension under och efter att infusionen avslutats
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom, påvisbar i form av lunginfiltrat Tidiga effekter såsom dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Allvarlig fördröjd diarré Svårt illamående och kräkningar (vid monoterapi)
	Vanliga	Svårt illamående och kräkningar (vid kombinationsterapi) Episoder av dehydrering (associerat med diarré och/eller kräkning) Förstoppning relaterat till irinotekan och/eller loperamid
	Mindre vanliga	Pseudomembranös kolit (varav ett fall har dokumenterats bakteriologiskt: <i>Clostridium difficile</i>) Njursvikt, hypotension eller hjärt-cirkulationssvikt som en konsekvens av dehydrering i samband med diarré och/eller kräkningar Intestinal obstruktion, ileus eller gastrointestinala blödningar
	Sällsynta	Kolit, inklusive tyflit, ischemisk och ulcerös kolit Tarmperforation Andra milda effekter inkluderar anorexia, buksmärta och mukositis Symptomatisk eller asymptomatisk pankreatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
	Mindre vanliga	Måttliga hudreaktioner
	Ingen känd frekvens	Utslag
Muskuloskeletala systemet	Sällsynta	Tidiga effekter som muskelkontraktioner eller

och bindväv		kramper och parestesi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber utan infektion och utan svår samtidig neutropeni (vid monoterapi)
	Vanliga	Övergående allvarligt akut kolinergiskt syndrom (de huvudsakliga symptomen var tidig diarré och en varierande symptombild såsom buksmärta, konjunktivit, rinit, hypotension, vasodilatation, svettningar, frossa, sjukdomskänsla, yrsel, synrubbningar, mios, tårflöde och ökad salivering) Asteni Feber utan infektion och utan svår samtidig neutropeni vid kombinationsterapi
	Mindre vanliga	Reaktioner på infusionsstället
Undersökningar	Mycket vanliga	Vid kombinationsbehandling har övergående förhöjningar (grad 1 och 2) av antingen ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat eller bilirubin observerats utan progredierande levermetastaser.
	Vanliga	Vid monoterapi har övergående och mild till måttlig ökning av serumnivåer av antingen ALAT, ASAT, alkaliska fosfataser eller bilirubin iakttagits utan progredierande levermetastaser Övergående, milda till måttliga ökning av serumnivåerna av kreatinin Vid kombinationsterapi har övergående förhöjning till grad 3 av serumbilirubin observerats
	Sällsynta	Hypokalemi Hyponatremi
	Mycket sällsynta	Ökning av amylas och/eller lipas

*T.ex. *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni, bronkopulmonell aspergillos, systemisk candida.

†T.ex. *Herpes zoster*, influensa, hepatit B-reakivering, cytomegalovirus-kolit.

Den vanligaste ($\geq 1/10$) dosbegränsande biverkan av irinotekan är fördröjd diarré (inträffar mer än 24 timmar efter administrering) och blodsjukdomar inklusive neutropeni, anemi och trombocytopeni.

Övergående allvarliga akuta kolinergiska syndrom har observerats som en vanlig biverkning. De huvudsakliga symptomen definierades som tidig diarré och en varierande symptombild med symptom såsom buksmärta, konjunktivit, rinit, hypotension, vasodilatation, svettningar, frossa, sjukdomskänsla, yrsel, synrubbningar, mios, tårflöde och ökad salivering som inträffade under de första 24 timmarna efter infusion av irinotekan. Dessa symtom upphör efter atropinbehandling (se avsnitt 4.4).

Fördröjd diarré

Vid monoterapi: Svår diarré observerades hos 20 % av patienter som följt anvisningarna för hantering av diarré. Svår diarré observerades i 14 % av de evaluerbara behandlingscyklerna. Mediantiden innan den första flytande avföringen uppträdde var 5 dagar efter infusion med irinotekan.

Kombinationsterapi: Svår diarré har observerats hos 13,1 % av patienter som följt rekommendationerna för behandling av diarré. 3,9 % av evaluerbara behandlingscykler åtföljdes av svår diarré.

Blodsjukdomar

Neutropeni

Neutropeni är reversibel och inte kumulativ; mediantiden till det lägsta värdet är åtta dagar vid både mono- och kombinationsterapi.

Monoterapi: Neutropeni observerades hos 78,7 % av patienterna och var svår (neutrofilvärdet <500 celler/ mm^3) hos 22,6 % av patienterna. I 18 % av evaluerbara behandlingscykler var neutrofilvärdet <1000 celler/ mm^3 inkluderande 7,6 % av cyklerna där neutrofilvärdet var <500 celler/ mm^3 . Fullständig återhämtning hade vanligtvis skett dag 22. Feber med svår neutropeni har rapporterats hos 6,2 % av patienterna och i 1,7 % av behandlingscyklerna. Infektion förekom hos cirka 10,3 % av patienterna (2,5 % av behandlingscyklerna) och var förknippade med svår neutropeni hos cirka 5,3 % av patienterna (1,1 % av behandlingscyklerna) och resulterade i 2 dödsfall.

Kombinationsterapi: Neutropeni har observerats hos 82,5 % av patienterna och har varit svår (neutrofilvärde <500 celler/ mm^3) hos 9,8 % av patienterna. Neutrofilantal <1000 celler/ mm^3 har observerats i 67,3% av evaluerbara behandlingscykler inklusive 2,7 % med neutrofilantal <500 celler/ mm^3 . Fullständig återhämtning hade i regel skett inom 7-8 dagar.

Feber med svår neutropeni har rapporterats hos 3,4 % av patienterna och 0,9 % av behandlingscyklerna. Infektionsepisoder har inträffat hos ungefär 2 % av patienterna (0,5 % av behandlingscyklerna) och har varit förknippade med svår neutropeni hos cirka 2,1 % av patienterna (0,5 % av behandlingscyklerna) och resulterat i ett dödsfall.

Anemi

Monoterapi: Anemi har rapporterats hos cirka 58,7 % av patienterna (8 % med hemoglobin <8 g/dl och 0,9% med hemoglobin $<6,5$ g/dl).

Kombinationsterapi: Anemi har rapporterats hos 97,2 % av patienterna (2,1 % med hemoglobin <8 g/dl).

Trombocytopeni

Monoterapi: Trombocytopeni ($<100\ 000$ celler/ mm^3) har rapporterats hos 7,4 % av patienterna och i 1,8 % av cyklerna inklusive trombocytvärde $\leq 50\ 000$ celler/ mm^3 hos 0,9% av patienterna och i 0,2 % av cyklerna). Nästan alla patienter hade återhämtat sig inom 22 dagar.

Kombinationsterapi: Trombocytopeni ($\leq 100\ 000$ celler/ mm^3) har observerats hos 32,6 % av patienterna och 21,8 % av cyklerna. Inga fall av svår trombocytopeni ($<50\ 000$ celler/ mm^3) har observerats.

Ett fall av perifer trombocytopeni med bildning av trombocythämmande antikroppar har rapporterats efter att läkemedlet har introducerats på marknaden.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoserings upp till ungefär två gånger den terapeutiska dosen har rapporterats, vilket kan leda till dödlig utgång. De mest signifikanta biverkningarna som rapporterades var svår neutropeni och svår diarré. Det finns ingen känd antidot mot irinotekan. Maximalt understödande behandling bör sättas in för att förebygga uttorkning orsakad av diarré och för att behandla infektiösa komplikationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga cytostatika/cytotoxiska medel ATC-kod: L01XX19

Prekliniska data

Irinotekan är ett semisyntetiskt derivat av camptohecin. Det är ett medel mot cancer som verkar som specifik hämmare på typ I DNA topoisomeras. Det metaboliseras av karboxylesteras i de flesta vävnader till metaboliten SN-38, som har visat sig vara mer aktiv än irinotekan mot renat typ I topoisomeras och mer cytotoxiskt än irinotekan mot många humana murina tumörcellslinjer.

Hämningen av typ I DNA topoisomeras av irinotekan eller SN-38 förorsakar enkelsträngbrott på DNA, vilket blockerar DNA-replikationen och är anledningen till den cytotoxiska aktiviteten. Denna cytotoxiska aktivitet är tidsberoende och specifik för S-fasen.

In vitro påverkas inte irinotekan och SN-38 signifikant av P-glykoprotein (MDR) och irinotekan visar cytotoxisk aktivitet mot doxorubicin- och vinblastinresistenta cellinjer.

Dessutom har irinotekan en bred tumörhämmande effekt *in vivo* i murina tumörmodeller (P03-adenokarcinom i pankreas, MA16/C-mammar-adenokarcinom, C38- och C51-kolon-adenokarcinom), och på humana xenografter (Co-4 kolon-adenokarcinom, Mx-1 mammar-adenokarcinom, ST-15 och SC-16 ventrikel-adenokarcinom). Irinotekan är också aktivt mot tumörer som uttrycker P-glykoprotein (MDR) (vinkristin- och doxorubicinresistenta P388- leukemier).

Utöver den tumörhämmande aktiviteten är den mest relevanta farmakologiska effekten hämning av acetylkolinesteras.

Kliniska data

Monoterapi som andra linjens behandling vid metastatisk kolorektal cancer

Kliniska fas II/III-studier har genomförts med irinotekan doserat var 3:e vecka på mer än 980 patienter med metastaserande kolorektal cancer, som sviktat på kemoterapi baserad på 5-FU. Effekten av irinotekan har utvärderats på 765 patienter som hade dokumenterad progression under behandling med 5-FU när de inkluderades i studien.

Överlevnad utan progression vid 6 månader (%)	Fas III					
	Irinotekan v/s understödande behandling			Irinotekan v/s 5-FU		
	Irinotekan	Understödjande behandling	p-värden	Irinotekan	5-FU	p-värden
	n = 183	n = 90		n = 127	n = 129	
	NA	NA		33,5	26,7	p=0,03

Överlevnad vid 12 månader (%)	36,2	13,8	p=0,0001	44,8	32,4	p=0,0351
Median överlevnad (månader)	9,2	6,5	p=0,0001	10,8	8,5	p=0,0351

5-FU = 5-fluorouracil

NA: Ej analyserat

I fas II-studier utförda på 455 patienter som behandlats med dosering var 3:e vecka var progressionsfri överlevnad vid 6 månader 30 % och medianöverlevnad 9 månader. Mediantid till progress var 18 veckor.

Därutöver har icke jämförande fas II-studier genomförts med veckovis dosering till 304 patienter, som fått 125 mg/m² som intravenös infusion under 90 minuter under fyra på varandra följande veckor följda av en tvåveckors viloperiod. I dessa studier var mediantiden till progress 17 veckor, och medianöverlevnaden var 10 månader. Liknande biverkningsprofil observerades vid veckovis dosering hos 193 patienter med begynnelse-dosen 125 mg/m² jämfört med patienter som behandlats med en dos var 3:e vecka. Mediantiden till den första flytande avföringen var elva dagar.

Kombinationsterapi som första linjens behandling vid metastatisk kolorektal cancer

Vid kombinationsbehandling med folinsyra och 5-fluorouracil

En fas III-studie genomfördes med 385 tidigare obehandlade patienter med metastaserande kolorektal cancer som behandlades antingen med dosering varannan vecka (se avsnitt 4.2) eller med dosering varje vecka. Patienter som behandlades med dosering varannan vecka fick 180 mg/m² irinotekan dag 1 varannan vecka, åtföljt samma dag av infusion med folinsyra (200 mg/m² under 2 timmar) samt 5-FU (400 mg/m² som intravenös bolusinjektion åtföljt av 600 mg/m² infunderat intravenöst under 22 timmar). Dag 2 gavs folinsyra och 5-FU i samma doser och på samma sätt. Vid behandling varje vecka gavs 80 mg/m² irinotekan åtföljt av folinsyra (500 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar) och sedan 5-FU (2300 mg/m² som intravenös infusion under 24 timmar) i sex veckor.

I studien av kombinationsbehandling med de två ovanstående regimerna utvärderades effekten av irinotekan hos 198 behandlade patienter:

	Samtliga patienter (n=198)		Veckovis behandling (n=50)		Varannan veckas behandling (n=148)	
	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA	Irin. +5-FU/FA	5-FU/FA
Responsfrekvens (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-värde	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediantid till progress (månader)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-värde	p<0,001		NS		p=0,001	
Median responsduration (månader)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-värde	NS		p=0,043		NS	
Medianduration av respons och stabilisering (månader)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-värde	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediantid till terapimisslyckande (månader)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-värde	p=0,0014		NS		p<0,001	
Medianöverlevnad (månader)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0

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

Irin.: Irinotekan

5-FU: 5-Fluorouracil

FA: folinsyra

NS: icke signifikant

* Enligt protokollsanalys

I gruppen med veckovis behandlade patienter var incidensen svår diarré 44,4 % hos patienter som fått irinotekan i kombination med 5-FU/FA och 25,6 % hos patienter som enbart fått 5-FU/FA. Incidensen av svår neutropeni (neutrofilantal < 500 celler/mm³) var 5,8 % hos patienter som behandlats med irinotekan i kombination med 5-FU/FA och 2,4 % hos patienter som enbart fått 5-FU/FA.

Dessutom var mediantiden till försämrat allmäntillstånd signifikant längre i gruppen som fått kombinationsbehandling med irinotekan jämfört med den som fått enbart 5-FU/FA (p=0,046).

Livskvalitet utvärderades i denna fas III-studie med hjälp av formuläret EORTC QLQ-C30. Tid till definitiv försämring kom konsekvent senare i de grupper som behandlats med irinotekan. Utvecklingen av ”globalt hälsotillstånd”/”livskvalitet” var något bättre i gruppen som fått irinotekan, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant. Den kliniska effekten av kombinationsbehandling med irinotekan kunde således uppnås utan försämring av livskvaliteten.

I kombinationsterapi med cetuximab

EMR 62 202-013: I denna randomiserade studie på patienter med metastaserande kolorektalcancer som inte tidigare behandlats för metastaserande sjukdom jämfördes behandling med kombinationen av cetuximab och irinotekan plus 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) givet som infusion (599 patienter) med behandling med enbart kemoterapi utan cetuximab (599 patienter). Hos den patientpopulation som kunde utvärderas för KRAS-status var andelen patienter vars tumörer uttryckte KRAS vildtyp 64 %.

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

Variabel/statistik	Total population		Population med KRAS vildtyp	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% KI)	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-värde	0,0038		0,0025	
PFS				
Hazard Ratio (95% KI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-värde	0,0479		0,0167	

KI = konfidensintervall, FOLFIRI = irinotekan plus infunderat 5-FU/FA, ORR = objective response rate (patienter med komplett respons eller partiell respons), PFS = progressionsfri överlevnad

I kombinationsterapi med cetuximab efter svikt av irinotekaninnehållande cytostatikabehandling

Effekten vid behandling med cetuximab i kombination med irinotekan undersöktes i två kliniska studier. Totalt 356 patienter med metastaserande kolorektalcancer som uttryckte EGFR och där cytostatikabehandling med irinotekan nyligen sviktat behandlades med kombinationsterapi. Patienterna hade ett Karnofsky index på minst 60, majoriteten hade Karnofsky index ≥80.

EMR 62 202-007: Denna randomiserade studie jämförde kombinationen cetuximab och irinotekan (218 patienter) med cetuximab i monoterapi (111 patienter).

IMCL CP02-9923: Denna ”single-arm”, öppna studie undersökte kombinationsterapi hos 138 patienter.

Effektdata från dessa studier sammanfattas i tabellen nedan

Studie	n	ORR		DCR		PFS (månader)		OS (månader)	
		n (%)	95 % KI	n (%)	95 % KI	Median	95 % KI	Median	95 % KI
Cetuximab+irinotekan									
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
Cetuximab									
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

KI= konfidensintervall

DCR= disease control rate (patienter med komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom i minst 6 veckor)

ORR= objective response rate (patienter med komplett respons eller partiell respons)

OS= överlevnad

PFS= progressionsfri överlevnad.

Effekten var bättre med kombinationsterapi än med monoterapi med cetuximab, avseende objektiv respons (ORR), Disease Control Rate (DCR) och progressionsfri överlevnad (PFS). Den randomiserade studien påvisade ingen effekt på total överlevnad (hazard ratio 0,91, p=0,48).

Vid kombinationsterapi med bevacizumab:

En randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad klinisk fas III-studie utvärderade bevacizumab i kombination med irinotekan/5-FU/folinsyra som förstahandsbehandling vid metastaserande kolorektalcancer (studie AVF2107g). Tillägg av bevacizumab till kombinationen irinotekan/5-FU/folinsyra resulterade i en statistiskt signifikant ökning av total överlevnad. Den kliniska nyttan mätt som total överlevnad noterades i alla fördefinierade undergrupper av patienter, inklusive de som definierats via ålder, kön, allmäntillstånd, lokalisering av primärtumör, antal involverade organ och durationen av den metastaserande sjukdomen. Se även produktresumén för bevacizumab. Effektdata för studie AVF2107g sammanfattas i tabellen nedan.

	Arm 1 Irinotekan/5-FU/folinsyra/placebo	Arm 2 Irinotekan/5-FU/folinsyra/ bevacizumab ^a
Antal patienter	411	402
Överlevnad		
Mediantid (månader)	15,6	20,3
95% konfidensintervall	14,29-16,99	18,46-24,18
Hazard ratio ^b		0,660
p-värde		0,00004
Progressionsfri överlevnad		

<i>Mediantid (månader)</i>	6,2	10,6
<i>Hazard ratio^b</i>		0,54
<i>p-värde</i>		<0,0001
Responsfrekvens		
<i>Frekvens (%)</i>	34,8	44,8
<i>95% konfidensintervall</i>	30,2-39,6	39,9-49,8
<i>p-värde</i>		0,0036
Responsduration		
<i>Mediantid (månader)</i>	7,1	10,4
<i>25–75 percentil (månader)</i>	4,7-11,8	6,7-15,0
^a 5 mg/kg varannan vecka		
^b Relativt kontrollarmen		

I kombinationsterapi med capecitabin

Data från en randomiserad, kontrollerad fas-III studie (CAIRO) stödjer användningen av capecitabin i en startdos om 1000 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 820 patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Sekventiell behandling bestod av första linjens behandling med capecitabin (1250 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar), i andra linjen irinotekan (350 mg/m² på dag 1) och i tredje linjen kombination med capecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) och oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Kombinationsbehandling bestod av första linjens behandling med capecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) kombinerat med irinotekan (250 mg/m² på dag 1) (XELIRI) och i andra linjen behandling med capecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Samtliga behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. I första linjens behandling var mediantid till progressionsfri överlevnad i ”intent-to-treat”-populationen 5,8 månader (95 % konfidensintervall 5,1 - 6,2 månader) för capecitabin monoterapi och 7,8 månader (95 % konfidensintervall 7,0 - 8,3 månader) för XELIRI (p=0,0002).

Data från en interimspanalys från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-II studie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av capecitabin i en startdos om 800 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. 115 patienter randomiserades till behandling med capecitabin kombinerat med irinotekan (XELIRI) och bevacizumab: capecitabin (800 mg/m² två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), irinotekan (200 mg/m² administrerat som en 30 minuters infusion dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30-90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka); totalt var 118 patienter randomiserade till behandling med capecitabin kombinerat med oxaliplatin plus bevacizumab: capecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), oxaliplatin (130 mg/m² administrerat som en 2 timmars infusion på dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg administrerat som en 30-90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka). Progressionsfri överlevnad vid 6 månader i ”intent-to-treat”-populationen var 80 % (XELIRI plus bevacizumab) jämfört med 74 % (XELOX plus bevacizumab). Responsfrekvens (komplett respons plus delvis respons) var 45 % (XELOX plus bevacizumab) jämfört med 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska data

Intensiteten av de huvudsakliga toxiska effekterna som ses med irinotekan (t ex diarré och neutropeni) är relaterade till exponeringen (AUC, area under kurvan) för originalsubstansen och för metaboliten SN-38. Signifikant korrelation observerades mellan hematologisk toxicitet (minskning av vita blodkroppar och neutrofiler vid nadir) samt diarréintensitet och AUC-värden för både irinotekan och metaboliten SN-38 vid monoterapi.

Patienter med nedsatt UGT1A1 aktivitet

Uridindifosfat-glukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1) är involverat i den metaboliska deaktiveringen av SN-38, irinotekans aktiva metabolit till inaktiva SN-38 glukuronid (SN-38G). UGT1A1-genen är mycket polymorf, vilket resulterar i varierande metabolisk kapacitet mellan individer. En variant av genen, allelen UGT1A1*28, har en mutation i genens promotor region. Individer med denna allel och andra med medfödd brist på UGT1A1 (t ex Crigler-Najjars och Gilberts syndrom) har reducerad UGT1A1-aktivitet. Data från en metaanalys visar att individer som har Crigler-Najjars syndrom (typ 1 och typ 2) eller som är homozygota för allelen UGT1A1*28 (Gilberts syndrom) har ökad risk att drabbas av hematologisk toxicitet (grad 3–4) då irinotekan administreras i måttliga eller höga doser (> 150 mg/m²). Ett samband mellan genotypen UGT1A1 och förekomsten av irinotekaninducerad diarré kunde inte fastställas.

Om irinotekan administreras till patienter som man vet är homozygota för UGT1A1*28, ska den vanliga startdosen användas, men dessa patienter ska följas noga för tecken på hematologisk toxicitet. Om hematologisk toxicitet har uppstått under tidigare behandling kan en reducerad startdos vara lämplig för dessa patienter. Den exakta dosreduktionen i denna patientgrupp är inte fastställd och påföljande dosjusteringar bör baseras på hur den individuella patienten tolererar behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Det finns för närvarande inte tillräckligt med data om den kliniska nyttan för genotypning av UGT1A1.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en fas I-studie hos 60 patienter där dosen 100 till 750 mg/m² gavs som intravenös infusion under 30 minuter en gång var tredje vecka, visade irinotekan en eliminationsprofil som antingen var bifasisk eller trifasisk. Medelvärdet för clearance i plasma var 15 liter/timme/m² och distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) var 157 liter/m². Medelvärdet för halveringstiden i plasma var 12 minuter för den första fasen av den trifasiska modellen, 2,5 timmar för den andra fasen och 14,2 timmar för den terminala fasen. SN-38 visade en bifasisk eliminationsprofil med ett medelvärde på 13,8 timmar för den terminala halveringstiden. Medelvärdet för de högsta koncentrationerna av irinotekan och SN-38 i plasma som uppnåddes i slutet av infusionen av den rekommenderade dosen av 350 mg/m² var 7,7 µgram/ml respektive 56 ng/ml vardera, och medelvärden för arean under kurvan (AUC) var 34 µgram//timme/ml respektive 451 ng/timme/ml, vardera. Stora interindividuella skillnader av farmakokinetiska parametrar observerades i allmänhet för SN-38.

Hos 148 patienter med metastaserande kolorektal cancer, ingående i fas II-studier, som behandlats med med olika scheman och med olika doser, har man gjort en farmakokinetisk analys av irinotekan. Farmakokinetiska parametrar som uppskattades med en trekompartiment-modell liknade de som observerades i fas I studier. Alla studier har visat att exponeringen för irinotekan (CPT-11) och SN-38 ökar proportionellt med den administrerade dosen CPT-11; farmakokinetiken är oberoende av antal tidigare cykler och av administrationsschemat.

In vitro var plasmaproteinbindningen för irinotekan och SN-38 cirka 65 % respektive 95 %.

Massbalans och metabolismstudier med ¹⁴C-märkt läkemedel har visat att mer än 50 % av en intravenöst administrerad dos av irinotekan utsöndras som oförändrat läkemedel, varav 33 % i faeces främst via gallan och 22 % via urinen.

Två metaboliska huvudvägar svarar vardera för åtminstone 12 % av dosen:

- Hydrolysis med karboxylesteras till den aktiva metaboliten SN-38, vilken elimineras främst via glukuronidering och vidare med biliär och renal utsöndring (mindre än 0,5 % av irinotekanmängden). SN-38-glukuronid hydrolyseras troligen sedan i tarmen.
- CYP3A-beroende oxidationer som resulterar i öppnandet av den yttersta piperidinringen vid bildning av aminopentansyraderivat (APC) och primära aminderivat (NPC) (se avsnitt 4.5).

I plasma förekommer främst oförändrat irinotekan, följt av APC, SN-38-glukuronid och SN-38. Av metaboliterna har endast SN-38 signifikant cytotoxisk aktivitet.

Clearance av irinotekan sjunker med ungefär 40 % hos patienter med hyperbilirubinemi med ett bilirubinvärde mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet. Hos dessa patienter leder en dos på 200 mg/m² till en exponering som är jämförbar med 350 mg/m² hos cancerpatienter med normala levervärden.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irinotekan och SN-38 har visats vara mutagena både *in vitro* i kromosomaberrationstest på CHO-celler och *in vivo* i mikrokärntest på möss. Ingen mutagenicitet har dock påvisats i Ames test.

Hos råttor, som behandlades en gång i veckan under 13 veckor med den maximala dosen 150 mg/m² (vilket är mindre än hälften av den rekommenderade dosen till människa), hade inga behandlingsrelaterade tumörer rapporterats 91 veckor efter avslutad behandling.

Toxicitetsstudier av enkeldos och upprepade doser har genomförts på möss, råttor och hundar. De viktigaste toxiska effekterna sågs i de blodbildande och lymfatiska systemen. På hundar rapporterades fördröjd diarré i samband med atrofi och fokal nekros av tarmslemhinnan. Alopeci observerades också hos hundar. Svårighetsgraden av dessa effekter var dosrelaterad och reversibel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E420)
 Mjölksyra (E270)
 Natriumhydroxid och/eller saltsyra (för pH-justering)
 Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnade injektionsflaskor: 3 år.

När Irinotecan Pfizer -injektionsflaskan väl öppnats måste den användas omedelbart eftersom den inte innehåller något konserveringsmedel.

Stabilitet efter beredning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats för glukos 50 mg/ml (5 %) och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) under 72 timmar vid 2-8°C. Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstider och betingelser användarens ansvar, men ska normalt inte förvaras längre än 24 timmar i 2-8°C, om inte beredningen har gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Får ej frysas.
Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- 2 ml i brun glasampull (typ 1) med Onco-Tain[®], propp av halobutylgummi och klädd med teflon på insidan.
- 5 ml i brun glasampull (typ 1) med Onco-Tain[®], propp av halobutylgummi och klädd med teflon på insidan.
- 25 ml i brun glasampull (typ 1) med Onco-Tain[®], propp av halobutylgummi och klädd med teflon på insidan.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Onco-Tain[®] är ett Pfizer-ägt skyddssystem som sitter utanpå injektionsflaskan.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen måste spädas före användning. Enbart för engångsbruk. All överbliven lösning måste kasseras.

Den färdigberedda lösningen är en klar, färglös till svagt gul lösning, utan synliga partiklar.

Liksom andra cytostatika måste Irinotecan Pfizer beredas och hanteras med försiktighet. Glasögon, mask och handskar måste användas. Gravida kvinnor ska inte hantera cytostatika.

Om Irinotecan Pfizer koncentrat till infusionsvätska eller färdigberedd infusionsvätska kommer i kontakt med huden, tvätta omedelbart noga med tvål och vatten. Om Irinotecan Pfizer koncentrat till infusionsvätska eller infusionsvätska kommer i kontakt med slemhinnor, tvätta omedelbart med vatten.

Beredning av intravenös infusion. Irinotecan Pfizer infusionsvätska skall liksom andra injektionsläkemedel beredas aseptiskt (se avsnitt 6.3).

Produkten måste kasseras enligt standardprocedurer för cytotoxiska medel om fällning observeras i glasflaskan eller efter beredning.

Beräknad mängd Irinotecan Pfizer koncentrat till infusionsvätska dras aseptiskt upp från injektionsflaskan med hjälp av en kalibrerad spruta och sätts till en 250 ml infusionspåse eller -flaska innehållande antingen natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) eller glukoslösning 50 mg/ml (5%) enbart. Infusionsvätskan blandas väl genom att infusionspåsen- eller flaskan roteras för hand.

Avfall. Allt material som har använts för spädning och administrering skall behandlas och hanteras enligt gällande rutiner för cytostatikaavfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer PFE Finland Oy,
Datagränden 4

00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17613

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.6.2003 / 10.6.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.4.2020