

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irinotecan Accord 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia vastaten 17,33 mg irinotekaania.

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 40 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (40 mg/2 ml).

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (100 mg/5 ml).

Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (300 mg/15 ml).

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (500 mg/25 ml).

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 1000 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (1000 mg/50 ml).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 45 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Vaaleankellertävä, kirkas liuos, jossa ei ole käytännössä katsoen hiukkasia; pH noin 3,0–3,8; osmolaliteetti noin 270–330 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Irinotecan Accord on tarkoitettu pitkälle edenneen kolorektaalisyövän hoitoon:

- 5-fluorourasiiliin ja foliinihappoon yhdistettynä potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa pitkälle edenneeseen sairauteen
- ainoana lääkkeenä potilaille, joilla 5-fluorourasiilia sisältävä lääkitys ei ole tuottanut tulosta.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Irinotecan Accord on tarkoitettu aikuisille. Käyttövalmis laimennettu Irinotecan Accord -infuusioneste annetaan infuusiona ääreis- tai keskuslaskimoon.

Suosittelu annostus:

Monoterapia (aiemmin hoidetulle potilaalle):

Irinotecan Accord -valmisteen suositeltu annostus on 350 mg/m² laskimoinfuusiona 30–90 minuutin aikana kolmen viikon välein (ks. ”Antotapa” alla sekä kohdat 4.4 ja 6.6).

Yhdistelmähoito (aiemmin hoitamattomalle potilaalle):

Irinotecan Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa yhdessä 5-fluorourasiilin (5-FU) ja foliinihapon (FA) kanssa on arvioitu seuraavalla annostusohjelmalla (ks. kohta 5.1):

- Irinotecan Accord + 5-FU/FA kahden viikon välein.

Suosittelu Irinotecan Accord -annos on 180 mg/m² 30–90 minuutin laskimoinfuusiona kahden viikon välein. Foliinihappo ja 5-fluorourasiili annetaan infuusiona irinotekaatin jälkeen.

Katso samanaikaisesti annettavan setuksimabin annostus ja antotapa kyseisen lääkevalmisteen tuoteinformaatiosta.

Normaalisti käytetään samaa irinotekaaniannosta kuin aiemman irinotekaania sisältäneen hoito-ohjelman viimeisten hoitokausien aikana. Irinotekaania saa antaa aikaisintaan yhden tunnin kuluttua setuksimabi-infuusion päättymisestä.

Katso bevasitsumabin annostus ja antotapa bevasitsumabin valmisteyhteenvedosta.

Katso kapesitabiiniyhdistelmän annostus ja antotapa kohdasta 5.1 sekä lisätietoa kapesitabiinin valmisteyhteenvedon asianmukaisista kohdista.

Annoksen säätäminen:

Irinotecan Accord -valmistetta saa antaa vasta sen jälkeen, kun kaikki haittavaikutukset ovat asianmukaisesti korjaantuneet NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) -asteikon asteelle 0 tai 1 ja kun hoitoon liittyvä ripuli on täysin parantunut.

Seuraavan infuusioidon alussa Irinotecan Accord -valmisteen ja tarvittaessa 5-FU:n annosta on pienennettävä aiemman infuusion yhteydessä havaittujen vaikeimpien haittavaikutusten mukaan. Hoitoa tulee lykätä 1–2 viikolla, jotta hoitoon liittyneet haittavaikutukset ehtivät korjaantua.

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

- hematologinen toksisuus (asteen 4 neutropenia, kuumeinen neutropenia [asteen 3–4 neutropenia ja asteen 2–4 kuume], trombosytopenia ja asteen 4 leukopenia)

- ei-hematologinen toksisuus (aste 3–4).

Setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoidossa on noudatettava kyseisen setuksimabivalmisteen valmisteyhteenvedon mukaisia suosituksia annostuksen muuttamisesta.

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

Kapesitabiinin valmisteyhteenvedossa suositellaan aloitusannoksen pienentämistä annokseen 800 mg/m² kahdesti vuorokaudessa, kun irinotekaanin ja kapesitabiinin yhdistelmää käytetään 65 vuotta täyttäneille ja sitä vanhemmille potilaille. Katso myös kapesitabiinin valmisteyhteenvedossa annettuja suosituksia annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa.

Hoidon kesto:

Irinotecan Accord -hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee objektiivisesti arvioituna tai potilaalla ilmenevä toksisuus ei ole enää hyväksyttävää.

Erityisryhmät:

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt: Monoterapia: Potilailla, joiden toimintakykyluokka on ≤ 2 , Irinotecan Accord -valmisteen aloitusannos määritetään veren bilirubiiniarvojen (enintään kolme kertaa normaalin yläraja [ULN]) perusteella. Potilailla, joilla on hyperbilirubinemia ja 50% normaalia pidempi protrombiiniaika, irinotekaanin puhdistuma on pienempi (ks. kohta 5.2) ja sen vuoksi hematologisen toksisuuden vaara on suurempi. Siksi näiltä potilailta on tutkittava täydellinen verenkuva viikoittain.

- Irinotecan Accord -valmisteen suositeltu annostus potilaille, joiden bilirubiiniarvot ovat enintään 1,5 kertaa normaalin yläraja, on 350 mg/m².
- Irinotecan Accord -valmisteen suositeltu annostus potilaille, joiden bilirubiiniarvot ovat 1,5–3 kertaa normaalin yläraja, on 200 mg/m².
- Potilaita, joiden bilirubiiniarvo on yli 3 kertaa normaalin yläraja, ei pidä hoitaa Irinotecan Accord -valmisteella (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole saatavilla tietoja Irinotecan Accord -valmistetta sisältävän yhdistelmähoidon käytöstä potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt.

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt: Irinotecan Accord -valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, sillä sen käyttöä tässä potilasryhmässä ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Ikäkkäät:

Erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia iäkkäillä potilailla ei ole tehty. Annos tässä potilasryhmässä on kuitenkin määritettävä huolellisesti, koska iäkkäiden potilaiden elintoiminnot ovat tavallista useammin heikentyneet. Seurantaa on tehostettava tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Irinotecan Accord -valmistetta ei saa antaa lapsille.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Irinotecan Accord on sytotoksinen aine. Tiedot laimentamisesta, erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet, ks. kohta 6.6.

Irinotecan Accord -valmistetta ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena, eikä alle 30 tai yli 90 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona.

4.3 Vasta-aiheet

- Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos (ks. kohta 4.4).
- Aiempi vaikea yliherkkyysoireyhtiö irinotekaanihydrokloriditrihydraatille tai jollekin Irinotecan Accord -valmisteen apuaineelle.
- Imetys (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Bilirubiiniarvo > 3 kertaa normaalin yläraja (ks. kohta 4.4).
- Vaikea luuytimen vajaatoiminta.
- WHO:n toimintakykyluokka > 2.
- Mäkikuisman samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Setuksimabia, bevasitumabia tai kapesitabiinia koskevat muut vasta-aiheet, ks. näiden lääkevalmisteiden tuoteinformaatio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Irinotecan Accord -valmistetta tulee käyttää vain sytotoksinen kemoterapian antoon erikoistuneissa yksiköissä ja sitä tulee antaa vain syövän kemoterapiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Haittavaikutusten luonteesta ja ilmaantuvuudesta johtuen Irinotecan Accord -valmistetta määrätään seuraavissa tapauksissa ainoastaan silloin, kun odotetut hyödyt on punnittu hoitoon liittyvien mahdollisten riskien suhteen:

- riskiryhmään kuuluvat potilaat, erityisesti ne, joilla WHO:n toimintakykyluokka = 2
- harvinaiset tapaukset, joissa potilas ei todennäköisesti tule noudattamaan haittavaikutusten hoitoon liittyviä suosituksia (viivästyneen ripulin ilmetessä aloitettava välittömästi pitkäkestoinen ripulilääkitys ja nautittava runsaasti nestettä). Näille potilaille suositellaan tiivistä sairaalaseurantaa.

Kun Irinotecan Accord -valmistetta käytetään monoterapiana, sitä määrätään tavallisesti annettavaksi kolmen viikon välein. Viikoittaista annostusta (ks. kohta 5) voidaan kuitenkin harkita potilaille, jotka saattavat tarvita tiiviimpää seurantaa tai joilla vaikean neutropenian riski on erityisen suuri.

Viivästynyt ripuli

Potilaalle on kerrottava riskistä sairastua viivästyneeseen ripuliin, joka alkaa vasta yli 24 tunnin kuluttua Irinotecan Accord -valmisteen annosta ja joka voi ilmentyä milloin tahansa ennen seuraavaa hoitajaksoa. Monoterapian yhteydessä mediaaniaika Irinotecan Accord -infuusiosta ensimmäisen ripuliulosteen ilmaantumiseen oli 5 vuorokautta. Potilaan on ilmoitettava ripulista lääkärilleen nopeasti ja aloitettava heti asianmukainen hoito.

Ripuliriski on suurentunut potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa vatsan/lantion alueelle, potilailla, joilla on lähtötilanteessa hyperleukosytoosi ja potilailla, joiden toimintakykyluokka on ≥ 2 , sekä naispotilailla. Jos ripulia ei hoideta kunnolla, se voi olla hengenvaarallinen, etenkin jos potilaalla on samanaikaisesti neutropenia.

Potilaan on heti ensimmäisen ripuliulosteen ilmetessä ryhdyttävä nauttimaan runsaasti elektrolyyttipitoisia juomia ja asianmukainen ripulilääkitys on aloitettava välittömästi. Ripulilääkityksen määrää Irinotecan Accord -valmistetta antanut hoitoyksikkö. Kotiuttamisen jälkeen

potilaiden tulee hankkia valmiiksi heille määrätty ripulilääkkeet, jotta he voivat aloittaa ripulin hoidon heti sen ilmetessä. Potilaan on myös ilmoitettava lääkarilleen tai Irinotecan Accord -valmistetta antavalle hoitoyksikölle, kun/jos ripulia esiintyy.

Ripulin hoitoon suositellaan nykyään suuria loperamidiannoksia (aloitusannos 4 mg, sitten 2 mg kahden tunnin välein). Tätä hoitoa tulee jatkaa vielä 12 tunnin ajan viimeisestä ripuliulosteesta eikä sitä saa muuttaa. Loperamidia ei tule missään tapauksessa käyttää tällä annostuksella yli 48 tuntia paralyyttisen ileuksen riskin vuoksi. Hoito ei myöskään saa kestää alle 12 tuntia.

Ripulilääkityksen lisäksi potilaalle tulee antaa estohoitona laajakirjoista antibioottia, silloin kun ripuliin liittyy vaikea neutropenia (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³).

Antibioottihoidon lisäksi ripulin ilmetessä suositellaan sairaalahoitoa seuraavissa tapauksissa:

- kuumeeseen liittyvä ripuli
- vaikea ripuli (joka vaatii laskimonsisäistä nestehoitoa)
- ripuli, joka on jatkunut yli 48 tuntia suuriannoksen loperamidihoidon aloittamisen jälkeen.

Loperamidia ei saa antaa ehkäisevänä hoitona, ei edes potilaille, joilla on aiemmillä hoitojaksoilla esiintynyt viivästynyttä ripulia.

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

Hematologia

Kliinisissä tutkimuksissa neutropenian (NCI CTC asteet 3 ja 4) esiintyvyys on ollut merkittävästi suurempi potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa vatsan/lantion alueelle, kuin potilailla, jotka eivät ole saaneet tällaista sädehoitoa. Myös potilailla, joiden lähtötason seerumin kokonaisbilirubiinitaso oli vähintään 1,0 mg/dl, oli merkittävästi suurempi asteen 3 tai 4 neutropenian todennäköisyys ensimmäisellä hoitokaksolla kuin potilailla, joiden bilirubiinitasot olivat alle 1,0 mg/dl.

Irinotecan Accord -hoidon aikana suositellaan täydellisen veren kuvan tutkimista viikoittain. Potilaiden tulee olla tietoisia neutropenian riskistä ja kuumeen merkityksestä. Kuumeinen neutropenia (ruumiinlämpö > 38 °C ja neutrofiilimäärä ≤ 1,000 solua/mm³) tulee hoitaa kiireellisesti sairaalassa laajakirjoisilla laskimoon annettavilla antibiooteilla.

Jos potilaalla ilmenee vaikeita hematologisia oireita, suositellaan annoksen pienentämistä seuraavilla antokerroilla (ks. kohta 4.2).

Vaikeassa ripulissa infektioiden ja hematologisen toksisuuden riski suurenee. Vaikeaa ripulia sairastavalta potilaalta on tutkittava täydellinen verenkuvaa.

Heikentynyt maksan toiminta

Maksan toimintakokeet on suoritettava lähtötilanteessa ja ennen jokaista hoitokaksota.

Potilailta on tutkittava viikoittain täydellinen verenkuvaa, jos heidän bilirubiiniarvonsa ovat 1,5–3 kertaa normaalin yläraja, koska irinotekaanin puhdistuma on tällöin pienentynyt (ks. kohta 5.2) ja hematologisen toksisuuden vaara täten suurentunut. Jos potilaan bilirubiiniarvo on > 3 kertaa suurempi kuin normaalin yläraja, katso kohta 4.3.

Pahoinvointi ja oksentelu

Antiemeettistä lääkitystä suositellaan annettavaksi ennaltaehkäisevästi ennen jokaista Irinotecan Accord -hoitokertaa. Pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu usein. Jos potilas oksentelee viivästyneen ripulin yhteydessä, on hänet otettava sairaalahoitoon mahdollisimman pian.

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

Akuutin kolinergisen oireyhtymän ilmetessä (jolle on ominaista varhainen ripuli ja erilaiset muut merkit ja oireet, kuten hikoilu, vatsan kouristelu, kyynelehtiminen, mioosi ja lisääntynyt syljeneritys) potilaalle on annettava atropiinisulfaattia (0,25 mg s.c.), ellei se ole kliinisesti vasta-aiheista (ks. kohta 4.8).

Näitä oireita saattaa ilmetä irinotekaani-infuusion aikana tai pian sen jälkeen. Niiden katsotaan liittyvän irinotekaaniin lähtöaineen antikolinesteraasivaikutukseen, ja niitä odotetaan esiintyvän useammin suuremmilla irinotekaaniannoksilla.

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilaalla on astma. Jos potilaalle kehittyy akuutti ja vaikea kolinerginen oireyhtymä, suositellaan atropiinisulfaatin käyttöä estolääkityksenä seuraavien Irinotecan Accord -annosten yhteydessä.

Hengityselimet

Interstitiaalinen keuhkosairaus, joka ilmenee keuhkoinfiltraatteina, on irinotekaanihoidon aikana melko harvinainen. Interstitiaalinen keuhkosairaus voi olla kuolemaan johtava. Riskitekijöitä, jotka mahdollisesti liittyvät interstitiaalisen keuhkosairauden kehittymiseen, ovat keuhkotoksisten lääkkeiden käyttö, sädehoito ja kantasoluryhmiä stimuloivien kasvutekijöiden käyttö. Riskiryhmään kuuluvia potilaita on seurattava tiiviisti mahdollisten hengitysoireiden varalta sekä ennen irinotekaanihoitoa että sen aikana.

Ekstravasatio

Vaikka irinotekaani ei olekaan tunnettu nesterakkuloiden aiheuttaja, varovaisuutta on noudatettava ekstravasation välttämiseksi ja infuusiokohtaa tarkkailtava tulehduksen merkkien varalta. Ekstravasation sattuessa suositellaan ihoalueen huuhtelua ja hoitamista jäällä.

Iäkkäät

Koska iäkkään potilaan elintoiminnot, etenkin maksan toiminta, ovat tavallista useammin heikentyneet, Irinotecan Accord -annoksen valinnassa on noudatettava varovaisuutta tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).

Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos

Irinotecan Accord -hoitoa ei saa antaa, ennen kuin potilas on toipunut suolitukoksesta (ks. kohta 4.3).

Munuaistoiminta

Suurentuneita seerumin kreatiniinipitoisuuksia ja veren virtsahappopitoisuuksia on havaittu. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on esiintynyt. Nämä tapahtumat ovat yleensä johtuneet infektiokomplikaatioista tai pahoinvointiin, oksenteluun tai ripuliin liittyvästä nestevajauksesta. Tuumorilyysioireyhtymästä johtuvaa munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu harvoissa tapauksissa.

Sädehoito

Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa vatsan/lantion alueelle, on suurentunut myelosuppression vaara irinotekaaniannon jälkeen. Lääkäreiden on hoidettava varoen sellaisia potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet laajaa sädehoitoa (esim. > 25 % luuytimeistä sädetetty ja 6 viikon sisällä ennen irinotekaanihoidon aloittamista). Annoksen muuttaminen voi koskea tätä potilasryhmää (ks. kohta 4.2).

Sydän

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

Sen vuoksi potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, on seurattava tiiviisti ja ryhdyttävä toimenpiteisiin kaikkien muutettavissa olevien riskitekijöiden minimoimiseksi (esim. tupakointi, hypertensio ja hyperlipidemia).

Verisuonisto

Irinotekaani on harvoin yhdistetty tromboembolisiin tapahtumiin (keuhkoembolia, laskimotromboosi ja valtimotromboembolia), kun potilaalla on useita riskitekijöitä taustalla olevan kasvaimen lisäksi.

Immunosuppressiiviset vaikutukset / lisääntynyt infektioalttius

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt kemoterapia-aineiden (mukaan lukien irinotekaani) vaikutuksesta, voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Elävien rokotteiden antoa irinotekaania saaville potilaille on vältettävä. Tapettuja eli inaktivoituja rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille voi olla heikentynyt.

Muut

Koska Irinotecan Accord sisältää sorbitolia, se ei sovi potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa on todettu munuaisten vajaatoimintaa, verenpaineen laskua tai verenkierron vajaatoimintaa potilailla, joilla on ollut ripuliin ja/tai oksenteluun liittyvää kuivumista tai sepsis.

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

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia annosta kohti, eli se on olennaisesti natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutusten mahdollisuutta irinotekaaniin ja hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden välillä ei voida poissulkea. Koska Irinotecan Accord -valmisteella on antikoliinieraasiaktiivisuutta, lääkeaineet, joilla on antikoliinieraasiaktiivisuutta, saattavat pidentää suksametoniin hermo-lihasliitosta salpaavia vaikutuksia ja kumota ei-depolarisoivien lääkeaineiden hermo-lihasliitossalpausten.

Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että CYP3A:ta indusoivien antikonvulsivisten lääkeaineiden (esim. karbamatsepiiniin, fenobarbitaalin tai fenytoiiniin) samanaikainen käyttö pienentää altistusta irinotekaanille, SN-38:lle ja SN-38:n glukuronidille ja heikentää farmakodynaamisia vaikutuksia. Tällaisten antikonvulsivisten lääkeaineiden vaikutukset näkyivät SN-38:n ja SN-38G:n AUC-arvojen pienenemisenä vähintään puoleen. Sytokromi P450 3A -entsyymien induktion lisäksi glukuronidaation ja sapenerityksen lisääntyminen saattaa vähentää altistusta irinotekaanille ja sen metaboliiteille.

Eräissä tutkimuksissa osoitettiin, että samanaikainen ketokonatsolin antaminen pienensi aminopentanonahapon (APC) AUC-arvoa 87 % ja suurensi SN-38:n AUC-arvoa 109 % verrattuna hoitoon pelkällä irinotekaanilla.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti sytokromi P450 3A4 -entsyymien välittämää lääkeainemetaboliaa tunnetusti estäviä lääkeaineita (esim. ketokonatsolia) tai sitä indusoivia lääkeaineita (esim. rifampisiinia, karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai fenytoiinia). Irinotekaanin samanaikainen anto tätä metaboliareittiä estävän tai indusoivan lääkeaineen kanssa saattaa muuttaa irinotekaanin metaboliaa ja sitä tulisi välttää (ks. kohta 4.4).

Pienessä farmakokineettisessä tutkimuksessa (n = 5), jossa potilaat saivat samanaikaisesti 350 mg/m² irinotekania ja 900 mg mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n pitoisuus plasmassa pieneni 42 %.

Mäkikuisma pienentää SN-38:n pitoisuutta plasmassa, eikä mäkikuismaa saa siksi antaa irinotekaanin kanssa (ks. kohta 4.3).

5-fluorourasiiliin ja foliinihapon samanaikainen anto yhdistelmähoidossa ei muuta irinotekaanin farmakokinetiikkaa.

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 sytotoksille valmisteille yhteiset yhteisvaikutukset:

Antikoagulantteja käytetään yleisesti, koska kasvainsairauksiin liittyy lisääntynyt tromboottisten tapahtumien riski. Mikäli K-vitamiinin vaikutuksia estävien antikoagulanttien käyttö katsotaan aiheelliseksi, niiden kapea terapeutinen indeksi, suuret yksilökohtaiset vaihtelut veren trombogeenisyydessä ja oraalisten antikoagulanttien ja syövän kemoterapian mahdolliset yhteisvaikutukset edellyttävät tiheämpää INR (International Normalised Ratio) -arvon seuranta.

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista

- Keltakuumerokote: fataalin yleistyneen rokotereaktion riski.

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Elävät heikennetyt rokotteet (paitsi keltakuumerokote): systeemisen, mahdollisesti fataalin taudin (esim. infektioiden) riski. Riski on suurempi potilailla, joiden immuunivaste on jo heikentynyt perussairauden takia.

Inaktivoitua rokotetta tulee käyttää mahdollisuuksien mukaan (poliomyeliitti).

- Fenytoiini: Kouristusten pahenemisen riski, joka johtuu siitä, että fenytoiinin imeytyminen ruoansulatuskanavassa heikkenee sytotoksisen lääkevalmisteen vaikutuksesta, tai toksisuuden voimistumisen riski, joka johtuu fenytoiinin aiheuttamasta lisääntyneestä metaboloitumisesta maksassa.

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

- Siklosporiini, takrolimuusi: liiallinen immuunivasteen heikentyminen ja lymfoproliferaation riski.

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

Lääkeaineinteraktioita selvittävässä tutkimuksessa bevasitsumabilla ei havaittu merkittävää vaikutusta irinotekaanin tai sen aktiivisen metaboliitin, SN-38:n, farmakokinetiikkaan. Tämä ei kuitenkaan viittaa niiden farmakologisista ominaisuuksista johtuvien toksisuuksien lisääntymiseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ miesten ja naisten ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja naisten vähintään 1 kuukauden ajan ja miesten 3 kuukautta hoidon jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja irinotekaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Irinotekaanin on osoitettu olevan sikiötoksinen ja teratogeeninen eläimillä. Siten eläintutkimusten ja irinotekaanin vaikutusmekanismien perusteella irinotekaanin ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Imettävien rottien maidosta on mitattu ¹⁴C-irinotekaanin. Ei tiedetä, erittyykö irinotekaani ihmisen rintamaitoon. Koska on olemassa riski, että irinotekaanihoito aiheuttaa imeväiselle haittavaikutuksia, rintaruokinta on lopetettava hoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja irinotekaanin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Irinotekaanilla on dokumentoitu olevan haitallisia vaikutuksia jälkeläisten hedelmällisyyteen eläimillä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaita on varoitettava, että heitehuimausta tai näköhäiriöitä saattaa esiintyä 24 tunnin kuluessa Irinotecan Accord -infuusion antamisesta, ja kehoitettava olemaan ajamatta ja/tai käyttämättä koneita, jos näitä oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

KLINISET TUTKIMUKSET

Haittavaikutustietoja on kerätty runsaasti metastasoituneen kolorektaalisyövän tutkimuksista; esiintymistiheydet on esitetty alla.

Irinotekaanin yleisimmät ($\geq 1/10$) annosta rajoittavat haittavaikutukset ovat viivästynyt ripuli (ilmenee yli 24 tuntia annon jälkeen) ja verihäiriöt, kuten neutropenia, anemia ja trombosytopenia.

Neutropenia on annosta rajoittava toksinen vaikutus. Neutropenia oli palautuvaa eikä se kumuloitunut. Mediaaniaika pienimpään arvoon (nadir) oli 8 vuorokautta riippumatta siitä, annettiinkö lääkettä monoterapiana vai yhdistelmähoitona.

Hyvin yleisesti havaittiin vaikeaa ohimenevää akuuttia kolinergistä oireyhtymää. Tärkeimmät oireet olivat varhainen ripuli ja erilaiset muut oireet, kuten vatsakipu, hikoilu, mioosi ja lisääntynyt syljeneritys, jotka ilmenivät irinotekaani-infuusion aikana tai ensimmäisen 24 tunnin aikana sen jälkeen. Nämä oireet hävisivät atropiinin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

MONOTERAPIA

Seuraavassa mainittujen haittavaikutusten katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän irinotekaani-infuusioon, ja niitä on ilmoitettu 765 potilaalla, jotka saivat monoterapiaa suosittelulla annoksella 350 mg/m². Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssuorassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset käytettäessä irinotekaania monoterapiana (350 mg/m² kolmen viikon välein)		
MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Suosittelu termi
Infektiot	Yleinen	Infektio
	Tuntematon	Pseudomembranoottinen koliitti, sepsis
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia, anemia
	Yleinen	Trombosytopenia, kuumeinen neutropenia
	Tuntematon	Perifeerinen trombosytopenia, johon liittyy trombosyyttivasta-aineiden muodostumista
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyysoireyhtymä, anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
	Tuntematon	Elimistön kuivuminen (ripulin ja oksentelun takia), hypovolemia, hypomagnesemia, tuumorilyysioireyhtymä, hypokalemia, hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Sekavuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
	Tuntematon	Ohimenevät puhehäiriöt, parestesia, päänsärky, pyörtäminen
Sydän	Tuntematon	Hypertensio (infuusion aikana tai sen jälkeen), sydämen ja verenkierron vajaatoiminta*, sydän- ja verenkiertohäiriöt (angina pectoris, sydänpysähdys, sydäninfarkti, sydänlihaskeskemia), bradykardia
Verisuonisto	Tuntematon	Hypotensio, kasvojen kuumoitus ja punoitus, tromboemboliatapahtumat (valtimotromboosi, aivoinfarkti, aivoverisuonitapahtuma, syvä tromboflebiitti, alaraajan embolia, keuhkoembolia, tromboflebiitti, tromboosi ja äkkikuolema),

		ääreisverenkiertohäiriö
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	Interstitiaalinen keuhkosairaus, joka ilmenee keuhkoinfiltraatteina, hengenahdistus, hikka
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Yleinen	Ummetus
	Tuntematon	Suolitukos, ileus, megakoolon, ruoansulatuskanavan verenvuoto, koliitti (mukaan lukien tyflitti, iskeeminen ja haavainen koliitti), oireinen tai oireeton haimaentsyymipitoisuuksien suureneminen, ruoansulatuskanavan hiivatulehdus
Maksa ja sappi	Yleinen	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, transaminaasipitoisuuksien (ASAT ja ALAT) suureneminen, bilirubiinipitoisuuden suureneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen
	Tuntematon	suurentunut GGTP, maksan rasvoittuminen, steatohepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Alopesia (palautuva)
	Tuntematon	Ihoreaktiot, ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Lihassupistukset tai -krampit
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Munuaisten toiminnan heikkeneminen ja akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, virtsatieinfektio
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Rintakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus, kuume, astenia
	Tuntematon	Infuusiokohdan reaktiot, kipu, kävelyhäiriöt, ekstravasaatio

*Munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota tai sydämen ja verenkierron vajaatoimintaa on havaittu harvinaisissa tapauksissa potilailla, joilla on esiintynyt ripulista ja/tai oksentelusta johtuvaa elimistön kuivumista tai sepsis.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus (monoterapia)

Vaikea ripuli havaittiin 20 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia. Arvioitavissa olevista hoitajaksoista 14 %:ssa ilmeni vaikea ripuli. Mediaaniaika irinotekaani-infuusiosta ensimmäisen ripuliulosteen ilmaantumiseen oli 5 vuorokautta.

Pahoinvointi ja oksentelu olivat vaikeita 10 %:lla potilaista, jotka saivat antiemeettistä lääkitystä. Ummetusta havaittiin alle 10 %:lla potilaista.

Neutropeniaa havaittiin 78,7 %:lla potilaista, ja se oli vaikea (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³) 22,6 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitajaksoista 18 %:ssa neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm³, joista 7,6 %:ssa neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm³. Täydellinen paraneminen saavutettiin yleensä 22 vuorokaudessa.

Kuume tta, johon liittyy vaikea neutropenia, raportoitiin 6,2 %:lla potilaista ja 1,7 %:ssa hoitajaksoista.

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

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

Trombosytopeniaa (< 100 000 solua/mm³) havaittiin 7,4 %:lla potilaista ja 1,8 %:ssa hoitjaksoista; 0,9 %:lla potilaista ja 0,2 %:ssa hoitjaksoista trombosyyttimäärä oli ≤ 50 000 solua/mm³. Lähes kaikki potilaat paranivat 22 vuorokaudessa.

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

Vaikea ohimenevä akuutti kolinerginen oireyhtymä ilmeni 9 %:lla monoterapiaa saaneista potilaista.

Astenia oli vaikeaa alle 10 %:lla monoterapiaa saaneista potilaista. Syy-yhteyttä irinotekaaniin ei ole selvästi osoitettu. Kuumetta, johon ei liittynyt infektiota eikä samanaikaista vaikeaa neutropeniaa, ilmeni 12 %:lla monoterapiaa saaneista potilaista.

Laboratoriokokeet

Ohimenevää ja lievää tai kohtalaista seerumin transaminaasiarvojen suurenemista havaittiin 9,2 %:lla potilaista, alkalisen fosfataasiarvon suurenemista 8,1 %:lla potilaista ja bilirubiiniarvon suurenemista 1,8 %:lla potilaista, joilla ei ollut etenevää maksametastasointia.

Ohimenevää ja lievää tai kohtalaista seerumin kreatiniinipitoisuuksien suurenemista havaittiin 7,3 %:lla potilaista.

YHDISTELMÄHOITO

Tässä kohdassa esitetyt haittavaikutukset koskevat irinotekaania. Ei ole näyttöä siitä, että setuksimabi vaikuttaisi irinotekaaniin turvallisuusprofiiliin tai päinvastoin. Kun setuksimabia käytettiin yhdessä irinotekaaniin kanssa, raportoidut lisähaittavaikutukset olivat samoja, kuin setuksimabihoiton yhteydessä on odotettavissa (kuten aknetyyppinen ihottuma 88 %:lla). Ks. tiedot irinotekaaniin ja setuksimabin yhteiskäytön haittavaikutuksista myös kummankin valmisteyhteenvetoista.

Haittavaikutuksia, joita on raportoitu kapesitabiiniin ja irinotekaaniin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on havaittu kapesitabiiniin monoterapiassa tai on havaittu useammin kuin kapesitabiiniin monoterapiassa, ovat: *hyvin yleiset, kaikenasteiset haittavaikutukset*: tromboosi/embolia; *yleiset, kaikenasteiset haittavaikutukset*: yliherkkyysoireyhtymät, sydäniskemia/sydäninfarkti; *yleiset, asteen 3 ja asteen 4 haittavaikutukset*: kuumeinen neutropenia. Ks. täydelliset tiedot kapesitabiiniin haittavaikutuksista sen valmisteyhteenvetosta.

Asteen 3 ja 4 asteen haittavaikutuksia, joita on raportoitu kapesitabiiniin, irinotekaaniin ja bevasitumabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla niiden haittavaikutusten lisäksi, joita on havaittu kapesitabiiniin monoterapiassa tai on havaittu useammin kuin kapesitabiiniin monoterapiassa, ovat: *yleiset, asteen 3 ja asteen 4 haittavaikutukset*: neutropenia, tromboosi/embolia, hypertensio ja sydäniskemia/sydäninfarkti. Ks. täydelliset tiedot kapesitabiiniin ja bevasitumabin haittavaikutuksista niiden valmisteyhteenvetoista.

Asteen 3 hypertensio oli tärkein merkittävä riski, joka liittyi bevasitumabin lisäämiseen irinotekaani/5-FU/FA-bolukseen.

Kemoterapiaan liittyvät asteen 3/4 haittatapahtumat ripuli ja leukopenia lisääntyivät lisäksi hieman tällä hoidolla verrattuna pelkkään irinotekaani/5-FU/FA-bolukseen. Ks. tiedot irinotekaaniin ja bevasitumabin yhteiskäytön haittavaikutuksista bevasitumabin valmisteyhteenvetosta.

Irinotekaaniin käyttöä kolorektaalisyövän hoitoon on tutkittu yhdessä 5-FU:n ja FA:n kanssa.

Kliinisistä tutkimuksista saadut haittavaikutusten turvallisuustiedot osoittivat, että mahdollisesti tai todennäköisesti valmisteeseen liittyviä NCI-asteen 3 tai 4 haittatapahtumia, jotka olivat esiintymistiheydeltään hyvin yleisiä, havaittiin seuraavissa MedDRA-elinjärjestelmäluokissa: veri ja imukudos, ruoansulatuselimistö sekä iho ja ihonalainen kudos.

Seuraavassa mainittujen haittavaikutusten katsotaan mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän irinotekaani-infuusioon, ja niitä on ilmoitettu 765 potilaalla, jotka saivat monoterapiaa suositellulla

annoksella 350 mg/m² ja 145 potilaalla, jotka saivat irinotekaanin ja 5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa kahden viikon välein suositellulla annostuksella 180 mg/m².

Haittavaikutukset käytettäessä irinote kaania yhdistelmähoitona (180 mg/m² kahden viikon välein)		
MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Suosittelutermi
Infektiot	Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia, neutropenia, anemia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
	Yleinen	Vatsakipu, ummetus
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Transaminaasipitoisuuksien (ASAT ja ALAT) suureneminen, bilirubiinipitoisuuden suureneminen, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden suureneminen
Iho ja ihonalainen kudosa	Hyvin yleinen	Alopesia (palautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus, astenia
	Yleinen	Kuume

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus (yhdistelmähoito)

Vaikea ripuli havaittiin 13,1 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia. Arvioitavissa olevista hoitajaksoista 3,9 %:ssa ilmeni vaikea ripuli.

Vaikeaa **pahoinvointia** (2,1 %:lla potilaista) ja **oksentelua** (2,8 %:lla potilaista) esiintyi yhdistelmähoidossa vähemmän.

Irinotekaniin ja loperamidiin liittyvää **ummetusta** on havaittu 3,4 %:lla potilaista.

Neutropeniaa havaittiin 82,5 %:lla potilaista, ja se oli vaikea (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³) 9,8 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitajaksoista 67,3 %:ssa neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm³, joista 2,7 %:ssa neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm³. Täydellinen paraneminen saavutettiin yleensä 7–8 vuorokaudessa.

Kuumettä, johon liittyi **vaikea neutropenia**, raportoitiin 3,4 %:lla potilaista ja 0,9 %:ssa hoitajaksoista.

Infektioepisoodeja esiintyi noin 2 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitajaksoista), ja ne liittyivät vaikeaan neutropeniaan noin 2,1 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitajaksoista) ja johtivat kahdessa tapauksessa kuolemaan.

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

Trombosytopeniaa (< 100 000 solua/mm³) todettiin 32,6 %:lla potilaista ja 21,8 %:ssa hoitajaksoista. Vaikeaa trombosytopeniaa (< 50 000 solua/mm³) ei havaittu.

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

Vaikea ohimenevä akuutti kolinerginen oireyhtymä ilmeni 1,4 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista.

Astenia oli vaikeaa alle 6,2 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista. Syy-yhteyttä irinotekaniin ei ole selvästi osoitettu.

Kuumettä, johon ei liittynyt **infektiota** eikä samanaikaista vaikeaa neutropeniaa, ilmeni 6,2 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista.

Laboratoriokokeet

Ohimenevää seerumin (asteen 1 ja 2) ASAT-pitoisuuden suurenemista havaittiin 15 %:lla potilaista, ALAT-pitoisuuden suurenemista 11 %:lla potilaista, alkalisen fosfataasiarvon suurenemista 11 %:lla potilaista ja bilirubiiniarvon suurenemista 10 %:lla potilaista, joilla ei ollut etenevää

maksametastasointia. Ohimenevää (asteen 3) SASAT-pitoisuuden suurenemista havaittiin 0 %:lla potilaista, SALAT-pitoisuuden suurenemista 0 %:lla potilaista, alkalisen fosfataasiarvon suurenemista 0 %:lla potilaista ja bilirubiiniarvon suurenemista 1 %:lla potilaista. Asteen 4 pitoisuuksien suurenemista ei havaittu.

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

Hypokaleemiaa ja hyponatremiaa yleensä ripuliin ja oksenteluun liittyen on raportoitu harvoin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia, joissa suositeltu hoitoannos on ylittynyt enintään noin kaksinkertaisesti, on ilmoitettu. Tällaiset annokset voivat olla kuolemaan johtavia. Ilmoitetuista haittavaikutuksista tärkeimmät olivat vaikea neutropenia ja vaikea ripuli. Irinotecan Accord -valmisteelle ei tunneta vastalääkettä. Maksimaalinen elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava ripulista johtuvan elimistön kuivumisen estämiseksi ja mahdollisten tulehdusellisten komplikaatioiden hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX19

Kokeelliset tiedot

Irinotekaani on puolisynteettinen kamptotekiinin johdos. Se on antineoplastinen aine, joka estää spesifisesti DNA:n topoisomeraasi I:tä. Irinotekaani metaboloituu karboksyyliesteriäisen vaikutuksesta useimmissa kudoksissa SN-38:ksi, joka on todettu aktiivisemmaksi kuin irinotekaani puhdistetussa topoisomeraasi I:ssä ja irinotekaania sytotoksisemmaksi useissa hiiren ja ihmisen kasvainsolulinjoissa. DNA:n topoisomeraasi I:n esto irinotekaanilla tai SN-8:lla aiheuttaa yksiketjuisen DNA:n vaurioita, jotka salpaavat DNA:n replikaatiohaarukan ja vastaavat sytotoksisuudesta. Tämä sytotoksinen aktiivisuus on todettu ajasta riippuvaiseksi ja S-faasispesifiseksi.

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

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

Irinotekaatin antituumorivaikutuksen lisäksi sen tärkein farmakologinen vaikutus on asetyylikoliiniesteraasin esto.

Kliiniset tiedot

Yhdistelmähoito metastatitisen kolorektaalisyövän ensilinjan hoidossa

Yhdistelmähoito foliinihapon ja 5-fluorourasiilin kanssa

Yhdessä faasin III tutkimuksessa 385:lle aiemmin hoitamattomalle potilaalle, joilla oli metastatitinen kolorektaalisyöpä, annettiin irinotekaania joko kahden viikon välein (ks. kohta 4.2) tai viikoittain. Kahden viikon välein toteutettavassa hoidossa annetaan ensin irinotekaania 180 mg/m² päivänä 1 ja sen jälkeen infuusiona foliinihappoa (200 mg/m² kahden tunnin infuusiona laskimoon) ja 5-fluorourasiilia (400 mg/m² boluksena laskimoon, ja sen jälkeen 600 mg/m² 22 tunnin infuusiona laskimoon). Päivänä 2 annetaan foliinihappoa ja 5-fluorourasiilia samoilla annoksilla ja hoito-ohjelmilla. Kerran viikossa toteutettavassa hoidossa irinotekaatin annos on 80 mg/m², jota seuraa foliinihappoinfuusio (500 mg/m² kahden tunnin aikana laskimoon) ja sitten 5-fluorourasiili-infuusio (2 300 mg/m² 24 tunnin aikana laskimoon) kuuden viikon ajan.

Irinotekaatin tehoa arvioitiin 198 hoidetulla potilaalla yhdistelmähoitotutkimuksessa, jossa käytettiin kahta edellä kuvattua hoito-ohjelmaa:

	Yhdistelmähoito (n = 198)		Annostus viikon välein (n = 50)		Annostus 2 viikon välein (n = 148)	
	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA
Vaste (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-arvo	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Mediaaniaika taudin etenemiseen (kk)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-arvo	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Vasteen mediaanikesto (kk)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-arvo	NS		p = 0,043		NS	
Vasteen mediaanikesto ja stabilisaatio (kk)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-arvo	p < 0,001		NS		p = 0,003	

Mediaaniaika taudin epäonnistumiseen (kk)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-arvo	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Mediaani eloonjääminen (kk)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-arvo	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5-FU: 5-fluorourasiili

FA: foliinihappo

NS: ei merkitsevä

*: tutkimussuunnitelman mukainen populaatioanalyysi

Viikon välein tapahtuvassa annostuksessa vaikeaa ripulia esiintyi 44,4 %:lla potilaista, jotka saivat irinotekaaniin ja 5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa, ja 25,6 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää 5-FU/FA:ta. Vaikeaa neutropeniaa (neutrofilimäärä < 500 solua/mm³) esiintyi 5,8 %:lla potilaista, jotka saivat irinotekaaniin ja 5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa, ja 2,4 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää 5-FU/FA:ta.

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

Elämänlaatua arvioitiin tässä faasin III tutkimuksessa EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeella. Aika elämänlaadun selkeään huononemiseen oli yhdenmukaisesti pitempi irinotekaania saaneissa ryhmässä. Yleinen terveydentila/elämänlaatu oli hieman parempi, joskaan ei merkitsevästi, irinotekaaniyhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä, mikä osoittaa, että irinotekaani oli yhdistelmähoidossa tehokas elämänlaatua heikentämättä.

Yhdistelmähoito bevasitsumabin kanssa:

Faasin III satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin bevasitsumabin ja irinotekaani/5-FU/FA:n yhteiskäyttöä ensilinjan hoitona metastasoituneessa koolon- tai rektumkarsinoomassa (tutkimus AVF2107g). Bevasitsumabin lisääminen irinotekaani/5-FU/FA -yhdistelmään paransi kokonaiseloonjäämistä tilastollisesti merkitsevästi. Kliininen hyöty, jota mitattiin kokonaiseloonjäämisinä, todettiin kaikissa ennalta määritellyissä potilaiden alaryhmissä, mukaan lukien ryhmät, joissa potilaat oli määritelty iän, sukupuolen, toimintakyvyn asteen, primaarikasvaimen sijainnin, affisioituneiden elinten lukumäärän ja metastasoituneen taudin keston suhteen. Ks. myös bevasitsumabin valmisteyhteenvedo. Alla olevassa taulukossa on yhteenvedo AVF2107g-tutkimuksen tehokkuustuloksista.

	AVF2107g	
	Hoitohaara 1 Irinotekaani/5-FU/FA lume	Hoitohaara 2 Irinotekaani/5-FU/FA bevasitsumabi^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 etenemisvapaa aika		
Mediaaniaika (kk)	6,2	10,6
Riskisuhde		0,54
p-arvo		< 0,0001
Kokonaisvaste		
Vaste (%)	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

5 mg/kg 2 viikon välein.

^bSuhteessa verrokkihaaraan.

Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa

EMR 62 202-013: Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabia yhdistettynä irinotekaaniin ja infusoitavaan 5-fluorourasiiliin/foliinihappoon (5-FU/FA) (599 potilasta) sekä samaa kemoterapiaa yksinään (599 potilasta) potilaille, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa metastaattiseen sairauteen. Niiden potilaiden osuus, joiden kasvain ilmensi villityypin KRAS-geeniä, oli 64 % potilasryhmästä, jossa KRAS-tila oli arvioitavissa.

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa saaduista tehokkuustiedoista:

Muuttuja/tunnusluku	Kokonaisjoukko		Villityypin KRAS-geeniä ilmentävä joukko	
	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
ORR				
% (95 % :n 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 % :n CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-arvo	0,0479		0,0167	

CI = luottamusväli, FOLFIRI = irinotekaani yhdessä infusoitavan 5-FU/FA:n kanssa, ORR = objektiivinen hoitovaste (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen tai osittainen hoitovaste), PFS = etenemisvapaa elinaika.

Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa

Satunnaistetusta, kontrolloidusta faasin III tutkimuksesta (CAIRO) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 1 000 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaenin yhdistelmän käyttöä metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona. 820 potilasta satunnaistettiin saamaan joko jaksoittaista hoitoa (n = 410) tai yhdistelmähoitoa (n = 410). Jaksoittaisessa hoito-ohjelmassa ensilinjan hoitona oli kapesitabiini (1 250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaani (350 mg/m² päivänä 1) ja kolmannen linjan hoitona kapesitabiinin (1 000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmä. Yhdistelmähoidossa ensilinjan hoitona oli kapesitabiinin (1 000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja irinotekaenin (250 mg/m² päivänä 1) yhdistelmä (XELIRI) ja toisen linjan hoitona kapesitabiinin (1 000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmä. Kaikki hoitajaksot toteutettiin kolmen viikon välein. Ensilinjan hoidossa etenemisvapaan elinajan mediaani intent-to-treat-ryhmässä oli 5,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,1–6,2 kuukautta) kapesitabiini-monoterapian yhteydessä ja 7,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli, 7,0–8,3 kuukautta) XELIRI-hoidon yhteydessä (p = 0,0002).

Satunnaistetun, kontrolloidun faasin II monikeskustutkimuksen (AIO KRK 0604) välianalyysistä saadut tiedot tukevat kapesitabiinin käyttöä (aloitusannoksella 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) irinotekaenin ja bevasitsumabin yhdistelmän kanssa ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 115 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, irinotekaenin (XELIRI) ja bevasitsumabin 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 bevasitsumabi (7,5 mg/kg 30–90minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 118 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitsumabin 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 bevasitsumabi (7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Etenemisvapaa elinaika intent-to-treat-ryhmässä 6 kuukauden kohdalla oli 80 % (XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä) verrattuna 74 %:iin (XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä). Kokonaisvaste (täydellinen vaste ja osittainen vaste) oli 45 % (XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä) verrattuna 47 %:iin (XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä).

Monoterapia metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoidossa

Faasin II/III klinisiin tutkimuksiin osallistui yli 980 potilasta, joilla oli metastaatinen kolorektaalisyöpä (hoito kolmen viikon välein) ja joilla aiempi 5-FU-hoito ei ollut tehonnut. Irinotekaenin tehoa arvioitiin 765 potilailla, joiden tauti oli dokumentoidusti edennyt 5-FU-hoidon aikana heidän tullessaan mukaan tutkimukseen.

	Faasi III	
	Irinotekaani vs. tukihoido	Irinotekaani vs. 5-FU

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 = etenemisvapaa elinaika.

Setuksimabin ja irinotekaenin yhdistelmän teho oli parempi verrattuna setuksimabin monoterapiaan objektiivisten hoitovasteiden (ORR) määrän, niiden potilaiden määrän, joilla tauti saatiin hallintaan (DCR), sekä etenemisvapaa elinajan (PFS) suhteen. Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa ei osoitettu vaikutuksia kokonaiseloonjäämiseen (OS) (riskisuhde 0,91; p = 0,48).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset tiedot

Tärkeimpien irinotekaanihoitoon liittyvien toksisten vaikutusten (esim. leuko-/neutropenia ja ripuli) voimakkuus on suhteessa altistukseen (AUC) kanta-aineelle ja SN-38-metaboliitille. Irinotekaenin monoterapian yhteydessä havaittiin, että hematologinen toksisuus (valkosolun määrän lasku ja pienin neutrofiilimäärä) tai ripulin vaikeusaste korreloivat merkittävästi sekä irinotekaaniin että SN-38-metaboliitin AUC-arvojen kanssa.

Potilaat, joilla UGT1A1-entsyymin aktiivisuus on vähentynyt

Uridiini difosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 (UGT1A1) -entsyymi osallistuu irinotekaaniin aktiivisen metaboliitin SN-38:n deaktivaatioon inaktiiviseksi SN-38-glukuronidiksi (SN-38G). UGT1A1-geeni on erittäin polymorfinen, minkä vuoksi metaboliakkyvyssä esiintyy vaihtelua yksilöiden välillä. Yhdessä UGT1A1-geenin spesifissä muunnoksessa polymorfiaa esiintyy promoottorialueella (UGT1A1*28-muunnos). Tähän muunnokseen ja muihin synnynnäisiin UGT1A1-geenin ilmentymän puutoksiin (kuten Crigler-Najjarin ja Gilbertin oireyhtymiin) liittyy tämän entsyymin vähentynyt aktiivisuus. Meta-analyysistä saadut tiedot viittaavat siihen, että jos henkilöllä on Crigler-Najjarin oireyhtymä (tyyppi 1 ja tyyppi 2) tai jos henkilö on homotsygoottinen UGT1A1*28-alleelin suhteen (Gilbertin oireyhtymä), hänellä on suurentunut hematologisen toksisuuden (asteet 3 ja 4) vaara, kun irinotekaania annetaan kohtalaisina tai suurina annoksina (> 150 mg/m²). Yhteyttä UGT1A1-genotyypin ja irinotekaaniin aiheutuvan ripulin välillä 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 mahdollisen hematologisen toksisuuden varalta. Jos aiemman hoidon yhteydessä on esiintynyt hematologista toksisuutta, potilaan irinotekaani-aloitusannoksen pienentämistä on harkittava. Tämän potilasryhmän tarkkaa aloitusannostuksen pienentämisen tarvetta ei tiedetä ja seuraavat annosmuutokset on tehtävä sen mukaan, kuinka potilas sietää hoidon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Tämänhetkiset tiedot ovat riittämättömiä johtopäätösten tekemiseen UGT1A1-genotyyppityksen kliinisestä käytöstä.

5.2 Farmakokineetiikka

Irinotekaani poistui elimistöstä joko kaksi- tai kolmivaiheisesti ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle infusoiitiin 100–750 mg/m² irinotekaania 30 minuutin ajan laskimoon kolmen viikon välein. Plasmapuhdistuma oli keskimäärin 15 l/h/m² ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}) 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. Suositeltua annosta 350 mg/m² käytettäessä irinotekaaniin huippupitoisuus plasmassa infuusion päättyessä oli keskimäärin 7,7 µg/ml ja SN-38:n 56 ng/ml ja irinotekaaniin AUC-arvo oli keskimäärin 34 µg.h/ml ja SN-38:n 451 ng.h/ml. SN-38:n farmakokineettisissä parametreissa havaitaan yleensä suuria vaihteluja yksilöiden välillä.

Irinotekaaniin populaatiofarmakokineettinen analyysi on tehty 148 metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joita oli hoidettu erilaisilla hoito-ohjelmilla ja annoksilla faasin II tutkimuksissa. Kolmitilamallilla arvioidut farmakokineettiset parametrit olivat samanasteisia kuin faasin I tutkimuksissa havaitut. Kaikki tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus irinotekaaniin (CPT-11) ja SN-38:lle lisääntyy suhteessa annettuun CPT-11-annokseen; niiden farmakokineetiikka ei ole riippuvainen aiempien hoitokausien lukumäärästä eikä hoito-ohjelmasta.

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

¹⁴C-leimatun lääkkeen massatasapaino- ja metaboliatutkimukset ovat osoittaneet, että yli 50 % laskimoon annetusta irinotekaaniannoksesta erittyy muuttumattomana lääkkeenä: 33 % ulosteisiin pääasiassa sapen kautta ja 22 % virtsaan.

Seuraavat kaksi metaboliareittiä metaboloivat kumpikin vähintään 12 % annoksesta:

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

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

Irinotekaaniin puhdistuma pienenee noin 40 %, jos potilaan bilirubinemia on 1,5–3 kertaa bilirubiinin normaaliarvon yläraja. Näillä potilailla irinotekaaniannos 200 mg/m² johtaa vastaavaan lääkeainealtistukseen plasmassa kuin 350 mg/m² syöpäpotilailla, joilla on normaalit maksa-arvot.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irinotekaani ja SN-38:n ovat osoittautuneet mutageenisiksi kromosomiberraatiokokeessa kiinanhamsterin munasarjasoluilla *in vitro* sekä mikrotumakokeessa hiirellä *in vivo*.

Niillä ei kuitenkaan todettu mutageenisuutta Amesin testissä.

Rotilla, joita hoidettiin enimmäisannoksella 150 mg/m² (joka on alle puolet ihmiselle suositellusta annoksesta) kerran viikossa 13 viikon ajan, ei todettu hoitoon liittyviä kasvaimia 91 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

Irinotekaanin kerta-annoksen ja toistuvan annostelun toksisuutta on tutkittu hiirillä, rotilla ja koirilla. Tärkeimmät toksiset vaikutukset kohdistuivat hematopoieettiseen ja lymfaattiseen järjestelmään. Koirilla ilmoitettiin viivästyneeseen ripuliin liittyvinä suolen limakalvon surkastumista ja pesäkemäisiä kuolioita. Koirilla todettiin myös karvanlähtöä.

Näiden vaikutusten vaikeusaste oli annosriippuvaista ja vaikutukset korjaantuvia.

Lisääntyminen

Irinotekaanin oli teratogeenista rotilla ja kaneilla ihmisen hoitoannosta pienemmillä annoksilla. Irinotekaanilla hoidettujen rottien poikasilla, joilla oli ulkoisia poikkeavuuksia, hedelmällisyys heikkeni. Tätä ei havaittu morfologisesti normaaleilla poikasilla. Tiineillä rotilla istukan paino pieni ja jälkeläisten sikiöiden elinkykyisyys heikkeni ja poikkeava käyttäytyminen lisääntyi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E420)
Maitohappo
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6 (ks. myös kohta 4.2).

6.3 Kesto aika

Avaamattomien injektioipullojen kesto aika on 3 vuotta.

Irinotekaaniliuos säilyy fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiilina infuusioliuoks iin (5-prosenttinen natriumkloridiliuos ja 5-prosenttinen glukoosiliuos) sekoitettuna enintään 28 vuorokauden ajan, kun sitä säilytetään LDPE- tai PVC-säiliössä 5–25 °C valolta suojattuna. Valolle altistettuna fysikaalisen ja kemiallisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän enintään 3 vuorokautta.

Mikrobiologisista syistä johtuen laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, ovat käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä ole pitempiä kuin 24 tuntia 2–8 °C lämpötilassa, ellei käyttövalmiiksi laimentamista ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2 ml:

Irinotecan Accord on pakattu 5 ml:n tyyppin I kullanruskeasta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu harmaalla klorobutyylikumitulpalla ja oranssilla auki napsautettavalla alumiinikorkilla.

5 ml:

Irinotecan Accord on pakattu 5 ml:n tyyppin I kullanruskeasta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu harmaalla klorobutyylikumitulpalla ja punaisella auki napsautettavalla alumiinikorkilla.

15 ml:

Irinotecan Accord on pakattu 20 ml:n tyyppin I kullanruskeasta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu harmaalla klorobutyylikumitulpalla ja oranssilla auki napsautettavalla alumiinikorkilla.

25 ml:

Irinotecan Accord on pakattu 30 ml:n tyyppin I kullanruskeasta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu harmaalla klorobutyylikumitulpalla ja oranssilla auki napsautettavalla alumiinikorkilla.

50 ml:

Irinotecan Accord on pakattu 50 ml:n tyyppin I kullanruskeasta lasista valmistettuun injektiopulloon, joka on suljettu harmaalla westar silikonikumitulpalla ja oranssilla auki napsautettavalla alumiinikorkilla.

Pakkauskoot:

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kuten kaikkien antineoplastisten aineiden kohdalla, Irinotecan Accord -valmisteen käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta. Valmistuksessa on käytettävä suojakaappia, suojakäsineitä ja suojatakkia. Jos käytettävissä ei ole suojakaappia, on käytettävä hengityssuojainta ja suojalaseja.

Jos Irinotecan Accord -liuos tai infuusioliuos joutuu kosketuksiin ihon kanssa, on alue pestävä heti huolellisesti vedellä ja saippualla. Jos Irinotecan Accord -liuos tai infuusioliuos joutuu kosketuksiin limakalvojen kanssa, on kosketusalue huuhdeltava perusteellisesti vedellä.

Laskimonsisäisen infuusion valmistelu:

Muiden injisoitavien lääkkeiden tavoin irinotekaaniliuos on valmistettava aseptisesti (ks. kohta 6.3).

Jos injektiopulloissa havaitaan sakkaa käyttövalmiiksi laimentamisen jälkeen, valmiste on hävitettävä sytotoksisia aineita koskevia vakiomenettelyjä noudattaen.

Vedä injektiopullosta aseptisesti tarvittava määrä Irinotecan Accord -liuosta kalibroituun ruiskuun, ja injisoi konsentraatti 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon, jossa on joko 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta. Infuusioliuos on sekoitettava perusteellisesti pulloa/pussia käsin kääntelemällä.

Hävittäminen:

Vain kertakäyttöön.

Kaikki valmisteen valmistukseen ja antoon käytetyt tai sen kanssa muutoin kosketuksiin joutuneet välineet on hävitettävä sytotoksisten yhdisteiden käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 33351

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.07.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2019