

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irinotecan Fresenius Kabi 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 20 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia, mikä vastaa 17,33 mg irinotekaania.

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 40 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml sisältää 45 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Vaaleankeltainen liuos.

pH: 3,0–3,7

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Irinotecan Fresenius Kabi on tarkoitettu pitkälle edenneen kolorektaalisyövän hoitoon:

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

Irinotecan Fresenius Kabi -valmistetta käytetään yhdistelmänä setuksimabin kanssa epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ja villityypin RAS-geeniä ilmentävän metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon potilaille, jotka eivät aiemmin ole saaneet hoitoa metastasoituneeseen sairauteensa tai joiden hoidossa irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

Irinotecan Fresenius Kabi -valmistetta käytetään 5-fluorourasiiliin, foliinihappoon ja bevasitsumabiin yhdistettynä ensilinjan hoitona metastasoituneessa koolon- tai rektumkarsinoomassa.

Irinotecan Fresenius Kabi -valmistetta käytetään kapesitabiiniin yhdistettynä joko bevasitsumabin kanssa tai ilman sitä metastasoituneen kolorektaalikarsinooman ensilinjan hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vain aikuisille. Irinotecan Fresenius Kabi -infuusioliuos tulee infusoida ääreis- tai keskuslaskimoon.

Annostussuositus:

Yksinään käytettynä (aikaisemmin hoidetuille potilaille)

Irinotekaanihydrokloriditrihydraatin suositeltu annostus on 350 mg/m² laskimoinfuusiona 30–90 minuutin aikana kolmen viikon välein (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

Yhdistelmähoidossa (aikaisemmin hoitamattomalle potilaalle)

Irinotekaanin turvallisuutta ja tehoa yhdistettynä 5-fluorourasiiliin (5FU) ja kalsiumfolinaattiin (FA) on arvioitu seuraavilla annostusohjelmilla (ks. kohta 5.1):

- Irinotekaani yhdessä 5FU/FA:n kanssa kahden viikon välein

Irinotekaanihydrokloriditrihydraatin suositusannos on 180 mg/m² 30–90 minuutin laskimoinfuusiona kahden viikon välein. Kalsiumfolinaatti ja 5-fluorourasiili infusoidaan irinotekaanin jälkeen.

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

Potilaalle annetaan normaalisti sama irinotekaaniansos kuin aiemmin irinotekaaia sisältäneen hoito-ohjelman viimeisten hoitosykljen aikana. Irinotekaaia saa antaa aikaisintaan yhden tunnin kuluttua setuksimabi-infuusion päättymisestä.

Katso bevasitsumabin annostus ja antotapa sen valmisteyhteenvedosta.

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

Annostuksen muuttaminen:

Irinotecan Fresenius Kabi tulee antaa vasta sen jälkeen, kun kaikki haittavaikutukset ovat korjaantuneet NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) -asteikon lukemaan 0 tai 1 ja kun hoitoon liittyvä ripuli on täysin parantunut.

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

Irinotekaanin ja tilanteen mukaan 5FU:n annostusta tulee pienentää 15 % – 20 %, jos potilaalla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia:

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

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

Yhdistelmähoidossa kapesitabiinin kanssa yli 65-vuotiaille potilaille suositellaan kapesitabiinin alitusannoksen pienentämistä 800 mg/m²:aan kahdesti vuorokaudessa kapesitabiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Katso myös annosmuutossuositukset yhdistelmähoidossa kapesitabiinin valmisteyhteenvedosta.

Hoidon kesto:

Irinotecan Fresenius Kabi -hoitoa tulee jatkaa, kunnes tauti objektiivisesti arvioituna etenee tai kunnes potilaalla ilmenevä toksisuus ei ole enää hyväksyttävää.

Erytisipotilasryhmät:

Maksan vajaatoiminta:

Yksinään käytettynä: potilaalla, jonka toimintakykyluokka on ≤ 2 , Irinotecan Fresenius Kabin aloitusannos määritetään veren kohonneiden bilirubiiniarvojen [enintään kolme kertaa normaaliarvon yläraja (ULN)] perusteella. Näillä potilailla, joilla on hyperbilirubinemia ja 50 % normaalia pidempi protrombiiniaika, irinotekaanin puhdistuma on pienentynyt (ks. kohta 5.2) ja siten hepatotoksisuuden vaara suurentunut. Siksi näiltä potilailta on tutkittava täydellinen verenkuvatyyppi viikoittain.

- Potilailla, joiden bilirubiiniarvo on enintään 1,5 kertaa normaaliarvon ylärajan irinotekaanihydrokloriditrihydraatin suositusannos on 350 mg/m²
- Potilailla, joiden bilirubiiniarvo on 1,5–3 kertaa normaaliarvon ylärajan, irinotekaanihydrokloriditrihydraatin suositusannos on 200 mg/m².
- Potilaita, joiden bilirubiiniarvo on yli 3 kertaa normaaliarvon ylärajan, ei tulisi hoitaa Irinotecan Fresenius Kabilla (ks. kohta 4.3 ja kohta 4.4).

Tietoa Irinotecan Fresenius Kabia sisältävästä yhdistelmähoidosta potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole saatavilla

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Iäkkäät potilaat

Eryisiä farmakokineettisiä tutkimuksia iäkkäillä potilailla ei ole tehty. Annos tässä potilasryhmässä on kuitenkin määritettävä huolellisesti, koska iäkkäiden potilaiden elintoiminnot ovat tavallista useammin heikentyneet. Iäkstä potilasta on seurattava tehostetusti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Irinotecan Fresenius Kabin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos (ks. kohta 4.4).
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetyks (ks. kohta 4.6).
- Bilirubiiniarvo on > 3 kertaa normaaliarvon yläraja (ks. kohta 4.4).
- Vaikea luuytimen vajaatoiminta.
- WHO:n toimintakykyluokka on > 2
- Mäkikuisman samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)
- Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet (ks. kohta 4.5).

Setuksimabia, bevasitsumabia tai kapesitabiinia koskevat muut vasta-aiheet on tarkistettava kyseisen valmisteen valmisteyhteenvetosta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Irinotecan Fresenius Kabia saa antaa vain sytotoksiseen kemoterapiaan erikoistuneessa hoitoyksikössä syövän kemoterapiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Irinotecan Fresenius Kabin haittavaikutusten luonteen ja ilmaantuvuuden vuoksi irinotekaania tulee määrätä seuraavissa tapauksissa vasta, kun hoidon odotettavissa olevat hyödyt ja mahdolliset riskit on punnittu:

- riskiryhmään kuuluvat potilaat, erityisesti ne, joilla WHO:n toimintakykyluokka = 2.
- muutamat 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.

Pelkästään Irinotecan Fresenius Kabia käytettäessä antoväli on tavallisesti kolme viikkoa. Viikoittaista annostusta (ks. kohta 5.) voidaan kuitenkin harkita, jos potilas saattaa tarvita tiiviimpää seurantaa tai vaikean neutropenian riski on erityisen suuri.

Viivästynyt ripuli

Potilaalle on kerrottava riskistä sairastua viivästyneeseen ripuliin, joka ilmenee vasta yli 24 tunnin kuluttua Irinotecan Fresenius Kabin annosta milloin tahansa ennen seuraavaa hoitokertaa. Pelkkää Irinotecan Fresenius Kabia käytettäessä mediaaninen aika infuusiosta ensimmäiseen ripuliulosteeseen oli viisi vuorokautta. Potilaan on ilmoitettava ripulista lääkärilleen nopeasti, ja asianmukainen hoito on aloitettava heti.

Ripuliriski on suurentunut potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa vatsan/lantion alueelle; joilla on lähtötilanteessa hyperleukosytoosi; 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 ilmettyä ryhdyttävä nauttimaan runsaasti elektrolyyttipitoisia juomia ja aloitettava heti asianmukainen ripulilääkitys. Ripulilääkityksen määrää Irinotecan Fresenius Kabia antanut hoitoyksikkö. Kotiuttamisen jälkeen potilaan tulee hankkia valmiiksi hänelle määrätty ripulilääkkeet, jotta hän voi aloittaa ripulin hoidon heti sen ilmetessä. Potilaan on myös ilmoitettava mahdollisesta ripulista lääkärilleen tai Irinotecan Fresenius Kabia antaneelle hoitoyksikölle.

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 hoitoa saa muuttaa. Loperamidia ei tule missään tapauksessa käyttää tällä annostuksella yli 48 tuntia paralyyttisen ileuksen riskin vuoksi. Hoito ei myöskään saisi kestää alle 12 tuntia.

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

Antibioottihoidon lisäksi ripulin ilmetessä suositellaan sairaalahoitoa seuraavissa tapauksissa:

- ripuliin liittyy kuume,
- vakava ripuli (vaatii suonensisäistä nestehoitoa),
- ripuli on jatkunut yli 48 tuntia suurina annoksina annetun loperamidihoiton aloittamisesta.

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

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

Hematologia

NCI CTC -asteikolla asteen 3 ja 4 neutropenian esiintyvyys on kliinisissä tutkimuksissa ollut merkittävästi suurempi potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet sädehoitoa lantion/vatsan alueelle, verrattuna niihin, jotka

eivät olleet saaneet tällaista sädehoitoa. Jos potilaan seerumin kokonaisbilirubiinipitoisuus oli lähtötilanteessa 1,0 mg/dl tai suurempi, asteen 3 tai 4 neutropenian todennäköisyys ensimmäisen hoitosyklin aikana oli suurempi kuin jos bilirubiini oli alle 1,0 mg/dl.

Irinotecan Fresenius Kabi -hoidon aikana suositellaan täydellisen verenkuvan seuraamista viikoittain. Potilaalle on kerrottava neutropenian riskistä ja kuumeen merkityksestä. Kuumeinen neutropenia (kuume $> 38\text{ °C}$ ja neutrofiilimäärä $\leq 1\ 000$ solua/mm³) on hoidettava heti sairaalassa laajakirjoisilla laskimoon annettavilla antibiooteilla.

Jos potilaalla on esiintynyt vaikeita hematologisia häiritsemisiä, annoksen pienentämistä seuraavan antokerran yhteydessä suositellaan (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla on vaikeaa ripulia, infektioiden ja hematologisen toksisuuden riski on suurentunut. Vaikeaa ripulia sairastavalta potilaalta on tutkittava täydellinen verenkuva.

Maksan vajaatoiminta

Maksan toimintaa kuvaavat kokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitokertaa.

Potilaan täydellistä verenkuvaa on seurattava viikoittain, jos bilirubiiniarvot ovat 1,5–3 kertaa viitearvojen yläraja, koska irinotekaanin 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 yläraja, irinotekaanihoito on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

UGT1A1-entsyymin vähentynyt aktiivisuus

UGT1A1:n suhteen hitailla metaboloijilla, kuten Gilbertin oireyhtymää sairastavilla (jotka ovat homotsygoottisia esim. UGT1A1*28- tai UGT1A1*6-muunnoksen suhteen), on irinotekaanihoidon jälkeen suurentunut vaikean neutropenian ja ripulin riski. Riski suurenee irinotekaaniannoksen suurenemisen myötä.

Irinotekaanin aloitusannoksen pienentämistä on harkittava hoidettaessa potilaita, jotka ovat UGT1A1:n suhteen hitaita metaboloijia, erityisesti silloin, kun potilaalle annettava annos on $> 180\text{ mg/m}^2$ tai potilas on heikkokuntoinen, vaikkakaan aloitusannoksen pienentämistä ei ole tarkasti määritetty. Soveltuvissa kliinisissä hoitosuosituksissa esitetyt tätä potilasryhmää koskevat annossuositukset on otettava huomioon. Aloitusannosta seuraavia annoksia voidaan suurentaa sen mukaan, kuinka yksittäinen potilas sietää hoidon.

Potilaat, joilla on suurentunut vaikean neutropenian ja ripulin riski, voidaan tunnistaa UGT1A1-geotyypin määrittämisen avulla. Ei kuitenkaan ole varmuutta siitä, onko genotyypin määrittäminen ennen hoitoa kliinisesti hyödyllistä, koska UGT1A1-geenin polymorfia ei ole ainoa syy irinotekaanihoidon yhteydessä havaittuun toksisuuteen (ks. kohta 5.2).

Pahoinvointi ja oksentelu

Estohoitoa antiemeeteillä suositellaan ennen jokaista Irinotecan Fresenius Kabi -hoitokertaa. Pahoinvointia ja oksentelua on raportoitu usein. Jos potilas oksentelee viivästyneen ripulin yhteydessä, hänet on otettava sairaalahoitoon mahdollisimman pian.

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

Jos potilaalle kehittyy akuutti kolinerginen oireyhtymä (varhaisessa vaiheessa ilmaantuva ripuli ja erilaiset muut oireet ja löydökset, kuten hikoilu, vatsan kouristelu, mioosi ja lisääntynyt syljeneritys), potilaalle on annettava atropiinisulfaattia (0,25 mg ihon alle), ellei se ole kliinisesti vasta-aiheista (ks. kohta 4.8).

Tällaisia oireita saatetaan havaita irinotekaani-infuusion aikana tai pian sen jälkeen, niiden oletetaan liittyvän irinotekaanin kanta-aineen antikoliiniesteraasiaktiivisuuteen ja niitä oletetaan esiintyvän yleisemmin suurempien irinotekaaniannosten yhteydessä.

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on astma. Jos potilaalle kehittyy vaikea akuutti kolinerginen oireyhtymä, seuraavien Irinotecan Fresenius Kabi -annosten yhteydessä suositellaan estohoitoa atropiinisulfaattilla.

Hengityshäiriöt

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

Ekstravasaatio

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

Iäkkäät potilaat

Koska iäkkään potilaan elintoiminnot, erityisesti maksan toiminta, ovat useammin heikentyneet, varovaisuutta on noudatettava Irinotecan Fresenius Kabi -annoksen valinnassa tällä potilasryhmällä (ks. kohta 4.2).

Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos

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

Munuaisten vajaatoiminta

Suurentuneita serumini kreatiniinipitoisuuksia tai veren ureatyypipitoisuuksia on havaittu. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on esiintynyt. Nämä tapahtumat ovat yleensä liittyneet infektion komplikaatioihin tai pahoinvointiin, oksenteluun tai ripuliin liittyneeseen elimistön kuivumistilaan. Munuaisten toimintahäiriöitä on harvinaisissa tapauksissa raportoitu myös tuumorilyysioireyhtymän seurauksena.

Sädehoito

Potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa lantion/vatsan alueelle, on suurempi luuydinlaman riski irinotekaaniin antamisen jälkeen. Lääkärin pitää olla varovainen laaja-alaista sädehoitoa aiemmin saaneiden potilaiden hoidossa (esim. > 25 % luuytimeistä sädehoidettu 6 viikon kuluessa ennen irinotekaanihoidon aloittamista). Tämän potilasjoukon annosta saattaa olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.2).

Sydänsairaudet

Irinotekaanihoidon jälkeen on havaittu sydänlihasiskemiaa pääasiassa potilailla, joilla on taustalla sydänsairaus, muita sydänsairauden tunnettuja riskitekijöitä tai jotka ovat aiemmin saaneet sytotoksista solunsalpaajahoitoa (ks. kohta 4.8).

Näin ollen potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, pitää seurata tarkoin ja on ryhdyttävä toimenpiteisiin kaikkien sellaisten riskitekijöiden minimoimiseksi, joihin voidaan vaikuttaa (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia).

Verisuonisairaudet

Irinotekaaniin on harvoin liittynyt tromboembolisia tapahtumia (keuhkoemboliaa, laskimotrombooseja ja valtimotromboemboliaa), jos potilaalla on ollut useita riskitekijöitä kasvaimen lisäksi.

Muut

Harvinaisissa tapauksissa on todettu munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota tai verenkiertokollapsi potilailla, joilla on ollut ripulin ja/tai oksentelun aiheuttama elimistön kuivumistila, tai sepsis.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää jatkaa ehkäisyä käyttäen yhden kuukauden ajan ja miesten kolmen kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Irinotekaanin samanaikainen käyttö CYP3A4-entsyymiä voimakkaasti estävien (esim. ketokonatsoli) tai indusoivien (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, apalutamidi) lääkeaineiden kanssa voi muuttaa irinotekaanin metaboliaa, joten yhteiskäyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää 45 mg sorbitolia per 1 ml konsentraattia. Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteen antoa.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Mäkikuisma: Irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n pitoisuus plasmassa pienenee. Suppeassa 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 %. Tämän vuoksi mäkikuismaa ei saa antaa irinotekaanin kanssa.

Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävä rokotteet (esim. keltakuumerokote): Rokotteesta aiheutuvan yleistyneen, mahdollisesti kuolemaan johtavan reaktion riski. Samanaikainen käyttö irinotekaanihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen on vasta-aiheista. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisiin rokotteisiin voi olla tavanomaista heikompi.

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

Irinotekaanin ja sytokromin P450 3A4 (CYP3A4) voimakkaiden estäjien tai indusoijien samanaikainen käyttö voi muuttaa irinotekaanin metaboliaa, joten näiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4):

CYP3A4:n ja/tai UGT1A1:n voimakkaat indusoijat (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini tai apalutamidi):

Pienentyneen irinotekaanin-, SN-38- ja SN-38:n glukuronidaltistuksen sekä heikentyneiden farmakodynaamisten vaikutusten riski. Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että CYP3A4:ää indusoivien kouristuksia estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö pienentää altistusta irinotekaanille, SN-38:lle ja SN-38:n glukuronidille ja heikentää farmakodynaamisia vaikutuksia. Tällaisten kouristuksia estävien lääkevalmisteiden vaikutukset näkyivät SN-38:n ja SN-38G:n AUC-arvojen pienenemisenä vähintään puoleen. CYP3A4-entsyymien induktion lisäksi glukuronidaation ja sapenerityksen lisääntyminen saattaa vähentää altistusta irinotekaanille ja sen metaboliiteille. Fenytoiinin kanssa lisäksi: Sytotoksisten lääkevalmisteiden aiheuttama fenytoiinin vähentynyt imeytyminen ruoansulatuskanavasta aiheuttaa kouristuskohtausten pahenemisen riskin.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, proteaasin estäjät, klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini):

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

UGT1A1:n estäjät (esim. atatsanaviiri, ketokonatsoli, regorafenibi):

Systeemisen altistuksen irinotekaanin aktiiviselle metaboliitille, SN-38:lle, lisääntymisen riski. Lääkäri pitää ottaa tämä huomioon, jos yhdistelmän käyttöä ei voida välttää.

Muut CYP3A4:n estäjät (esim. krittosiniibi, idelalisibi):

Irinotekaanin toksisuuden lisääntymisen riski, mikä on seurausta krittosiniibin tai idelalisibin aiheuttamasta irinotekaanin metabolian vähenemisestä.

Käytössä noudatettava varovaisuutta

K-vitamiinin antagonistit: Lisääntynyt syöpään liittyvien verenvuotojen ja tromboottisten tapahtumien riski. Jos K-vitamiinin antagonistien käyttö on aiheellista, INR-arvoa (International Normalised Ratio) on seurattava tavanomaista tiheämmin väliajoin.

Samanaikaista käyttöä harkittava

Immunitettia lamaavat aineet: (esim. siklosporiini, takrolimuusi): liiallinen immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferaation riski.

Hermo-lihasliitoksen salpaajat: Yhteisvaikutusten mahdollisuutta irinotekaanin ja hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden välillä ei voida sulkea pois. Koska irinotekaanilla on antikoliiniesteraasiaktiivisuutta, antikoliiniesteraasiaktiiviset lääkeaineet saattavat pidentää suksametoniumin hermolihaskiitosista salpaavia vaikutuksia ja kumota ei-depolarisoivien lääkeaineiden aiheuttaman hermo-lihasliitossalpauksen.

Muut yhdistelmät

5-fluorourasiili/foliinihapo: 5-fluorourasiilin tai foliinihapon samanaikainen käyttö yhdistelmähoitona ei muuta irinotekaanin farmakokinetiikkaa.

Bevasitumabi: Yhteisvaikutustutkimuksen tulokset eivät osoittaneet bevasitumabin vaikuttavan merkittävästi irinotekaanin ja sen aktiivisen metaboliitin SN-38:n farmakokinetiikkaan. Tämä ei kuitenkaan sulje pois sitä mahdollisuutta, että toksisuus voi lisääntyä niiden farmakologisten ominaisuuksien vuoksi.

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

Syöpälääkkeet (mukaan lukien flusytosiini 5-fluorourasiilin aihiolääkkeenä).

Muut syöpälääkkeet, joiden haittavaikutusprofiili on samankaltainen, voivat pahentaa irinotekaanin haittavaikutuksia, kuten luuydinlammaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää jatkaa ehkäisyn käyttöä yhden kuukauden ajan ja miesten kolmen kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa irinotekaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Irinotekaanin on osoitettu olevan embryotoksinen ja teratogeeninen eläimillä. Eläintutkimusten tuloksiin ja irinotekaanin vaikutusmekanismiin perustuen valmistetta ei siksi saa käyttää raskauden aikana, ellei lääkitys ole selkeästi tarpeen.

Imetys

Imettävien rottien maidosta on mitattu ¹⁴C-irinotekaania. Ei tiedetä, erittykö irinotekaani ihmisen rintamaitoon. Koska irinotekaanihoito saattaa aiheuttaa imetettävälle lapselle haittavaikutuksia, imetys pitää lopettaa hoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Irinotekaanin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoa. Eläimistä on olemassa dokumentoitua tietoa irinotekaanin haitallisesta vaikutuksesta jälkeläisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Irinotekaanilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on varoitettava mahdollisesta huimauksesta tai näköhäiriöistä, joita voi esiintyä 24 tunnin ajan Irinotecan Fresenius Kabi -hoidon antamisen jälkeen. Potilasta on siksi kehoitettava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, jos näitä oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

KLINISET TUTKIMUKSET

Haittavaikutustietoja on kerätty laajasti metastasoitunutta kolorektaalisyöpää koskevista tutkimuksista, ja esiintyvyydet esitetään jäljempänä. Haittavaikutukset muiden käyttöaiheiden yhteydessä ovat oletettavasti samankaltaisia kuin kolorektaalisyövän yhteydessä.

Irinotekaanin yleisimmät ($\geq 1/10$) annosta rajoittavat haittavaikutukset ovat viivästynyt ripuli (joka ilmaantuu yli 24 tuntia annon jälkeen) ja verenkuvan häiriöt, mukaan lukien neutropenia, anemia ja trombosytopenia.

Neutropenia on annosta rajoittava toksinen vaikutus. Neutropenia oli korjautuvaa eikä se ollut kumulatiivista. Neutrofiilimäärä oli pienimmillään 8 päivää (mediaani) hoidon jälkeen riippumatta monoterapian tai yhdistelmähoidon käyttöaiheesta.

Vaikea-asteista ohimenevää akuuttia kolinergistä oireyhtymää havaittiin hyvin yleisesti.

Pääasiallisiksi oireiksi määriteltiin varhainen ripuli ja muut erilaiset oireet, kuten vatsakipu, hikoilu, myoosi ja lisääntynyt syljeneritys, joita esiintyi hoidon aikana tai ensimmäisten 24 tunnin kuluessa irinotekaani-infuusion antamisesta. Nämä oireet häviävät atropiinin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

MONOTERAPIA

Seuraavia mahdollisesti tai todennäköisesti irinotekaanin antoon liittyviksi katsottuja haittavaikutuksia on raportoitu 765 potilaalla, jotka saivat monoterapiana suositusannoksia 350 mg/m^2 . Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10000$).

Irinotekaanimonoterapian (350 mg/m^2 kerran 3 viikossa) yhteydessä raportoidut haittavaikutukset		
MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintyvyyys	Suosittelun termi (Preferred Term)
Infektiot	Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia
	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Trombosytopenia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Hyvin yleinen	Oksentelu
	Hyvin yleinen	Pahoinvointi

	Hyvin yleinen	Vatsakipu
	Yleinen	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Alopesia (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus
	Hyvin yleinen	Kuume
	Hyvin yleinen	Astenia
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus
	Yleinen	Suurentunut transaminaasipitoisuus (ALAT ja ASAT)
	Yleinen	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus
	Yleinen	Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus (monoterapia)

Vaikea-asteista ripulia havaittiin 20 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitoa koskevia suosituksia. Vaikea-asteista ripulia esiintyi 14 %:ssa arvioitavissa olleista hoitosykleistä. Ajan mediaani ripulin ilmaantumiseen oli 5 päivää irinotekaani-infuusion antamisesta.

Pahoinvointi ja oksentelu olivat vaikea-asteisia noin 10 %:lla potilaista, jotka saivat pahoinvointia estävää hoitoa.

Ummetusta on havaittu alle 10 %:lla potilaista.

Neutropeniaa havaittiin 78,7 %:lla potilaista ja se oli vaikea-asteista (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³) 22,6 %:lla potilaista. Neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm³ 18 %:ssa arvioitavissa olleista hoitosykleistä, ja neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm³ 7,6 %:ssa arvioitavissa olleista hoitosykleistä.

Neutrofiilimäärä oli korjautunut täysin tavallisesti päivään 22 mennessä.

Kuumeista neutropeniaa raportoitiin 6,2 %:lla potilaista ja 1,7 %:ssa hoitosykleistä.

Infektioita esiintyi noin 10,3 %:lla potilaista (2,5 %:ssa hoitosykleistä) ja niihin liittyi vaikea-asteista neutropeniaa noin 5,3 %:lla potilaista (1,1 %:ssa hoitosykleistä); ne johtivat 2 tapauksessa potilaan kuolemaan.

Anemiaa raportoitiin noin 58,7 %:lla potilaista (8 %:lla hemoglobiinipitoisuus oli < 80 g/l ja 0,9 %:lla hemoglobiinipitoisuus oli < 65 g/l).

Trombosytopeniaa ($< 100 000$ solua/mm³) havaittiin 7,4 %:lla potilaista ja 1,8 %:ssa hoitosykleistä; trombosyyttimäärä oli $\leq 50 000$ solua/mm³ 0,9 %:lla potilaista ja 0,2 %:ssa hoitosykleistä.

Lähes kaikki potilaat olivat toipuneet päivään 22 mennessä.

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

Vaikea-asteista ohimenevää akuuttia kolinergistä oireyhtymää havaittiin 9 %:lla monoterapiaa saaneista potilaista.

Astenia oli vaikea-asteista alle 10 %:lla monoterapiahoitoa saaneista potilaista. Syy-yhteyttä irinotekaaniin ei ole selvästi todettu.

Kuumetta ilman infektiota ja ilman samanaikaista vaikea-asteista neutropeniaa esiintyi 12 %:lla monoterapiahoitoa saaneista potilaista.

Laboratoriokokeet

Ohimenevää lievää tai keskivaikeaa seerumin transaminaasipitoisuuden (9,2 %:lla potilaista), alkalisen fosfataasipitoisuuden (8,1 %:lla potilaista) tai bilirubiinipitoisuuden (1,8 %:lla potilaista) suurenemista havaittiin ilman eteneviä maksametastaaseja.

Ohimenevää lievää tai keskivaikeaa seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista havaittiin 7,3 %:lla potilaista.

YHDISTELMÄHOITO

Tässä kohdassa kuvatut haittavaikutukset viittaavat irinotekaaniin.

Siitä ei ole näyttöä, että setuksimabi vaikuttaisi irinotekaaniin turvallisuusprofiiliin tai päinvastoin. Yhdistelmähoidossa setuksimabin kanssa lisäksi raportoidut haittavaikutukset olivat sellaisia, joita voidaan olettaa esiintyvän setuksimabin käytön yhteydessä (kuten aknetyyppinen ihottuma 88 %:lla potilaista). Ks. irinotekaaniin ja setuksimabin yhdistelmää koskevat haittavaikutustiedot näiden valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Haittavaikutukset, joita raportoitiin kapesitabiiniin ja irinotekaaniin yhdistelmää saaneilla potilailla kapesitabiiniinoterapian yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten lisäksi tai näitä haittavaikutuksia yleisemmin, olivat mm.: *hyvin yleinen, kaikki vaikeusasteet*: tromboosi/embolia; *yleinen, kaikki vaikeusasteet*: yliherkkyys, sydäniskemia/-infarkti; *yleinen, vaikeusaste 3 ja vaikeusaste 4*: kuumeinen neutropenia. Kapesitabiiniin täydelliset haittavaikutustiedot, ks. kapesitabiiniin valmisteyhteenvedo.

Vaikeusasteen 3 ja vaikeusasteen 4 haittavaikutukset, joita raportoitiin kapesitabiinia irinotekaaniin ja bevasitsumabin kanssa yhdistelmänä saaneilla potilailla kapesitabiiniinoterapian yhteydessä raportoitujen haittavaikutusten lisäksi tai näitä haittavaikutuksia yleisemmin, olivat mm: *yleinen, vaikeusaste 3 ja vaikeusaste 4*: neutropenia, tromboosi/embolia, korkea verenpaine ja sydäniskemia/-infarkti. Kapesitabiiniin ja bevasitsumabin täydelliset haittavaikutustiedot, ks. kapesitabiiniin ja bevasitsumabin valmisteyhteenvedot.

Kun bevasitsumabi lisättiin boluksena annettavaan irinotekaaniin/5-fluorourasiilin/foliinihapon yhdistelmään, vaikeusasteen 3 korkea verenpaine oli pääasiallinen merkittävä riski. Solunsalpaajahoidon vaikeusasteen 3/4 haittavaikutuksena esiintyneiden ripulin ja leukopenian esiintyvyyden havaittiin lisäksi lisääntyneen hieman tässä hoidossa verrattuna potilaisiin, jotka saivat boluksena pelkästään irinotekaaniin/5-fluorourasiilin/foliinihapon yhdistelmää. Muut tiedot bevasitsumabiyhdistelmähoidon haittavaikutuksista, ks. bevasitsumabin valmisteyhteenvedo.

Irinotekaania on tutkittu metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla yhdistelmänä 5-fluorourasiilin ja foliinihapon kanssa.

Kliinisiin tutkimuksiin perustuvat haittavaikutuksia koskevat turvallisuustiedot osoittavat hyvin yleisesti havaitut NCI-vaikeusasteen 3 tai 4 hoitoon mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät veren ja imukudoksen, ruoansulatuselimistön ja ihon ja ihonalaiskudoksen MedDRA-elinjärjestelmiä koskevat haittavaikutukset.

Seuraavia irinotekaaniin antoon mahdollisesti tai todennäköisesti liittyneitä haittavaikutuksia on raportoitu 145 potilaalla, jotka saivat hoitona irinotekaania yhdistelmänä 5-fluorourasiilin ja foliinihapon kanssa suositusannoksina 180 mg/m² kerran kahdessa viikossa.

Irinote kaaniyhdistelmähoidon (180 mg/m² kerran kahdessa viikossa) yhteydessä raportoidut haittavaikutukset		
MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Suosittelu termi (Preferred Term)
Infektiot	Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia
	Hyvin yleinen	Neutropenia
	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
Hermosto	Hyvin yleinen	Kolinerginen oireyhtymä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Hyvin yleinen	Oksentelu
	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Vatsakipu
	Yleinen	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Alopesia (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus
	Hyvin yleinen	Astenia
	Yleinen	Kuume
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Suurentunut transaminaasipitoisuus (ALAT ja ASAT)
	Hyvin yleinen	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus
	Hyvin yleinen	Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus (yhdistelmähoito)

Vaikea-asteista ripulia havaittiin 13,1 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitoa koskevia suosituksia. Vaikea-asteista ripulia esiintyi 3,9 %:ssa arvioitavissa olleista hoitosykleistä.

Vaikea-asteista **pahoinvointia ja oksentelua** havaittiin harvemmin (vaikea-asteista pahoinvointia 2,1 %:lla potilaista ja vaikea-asteista oksentelua 2,8 %:lla potilaista).

Irinotekaaniin ja/tai loperamidiin liittyntä **ummetusta** on havaittu 3,4 %:lla potilaista.

Neutropeniaa havaittiin 82,5 %:lla potilaista ja se oli vaikea-asteista (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³) 9,8 %:lla potilaista. Neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm³ 67,3 %:ssa arvioitavissa olleista hoitosykleistä, ja neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm³ 2,7 %:ssa arvioitavissa olleista hoitosykleistä. Neutrofiilimäärä korjautui tavallisesti täysin 7–8 päivässä.

Kuumeista neutropeniaa raportoitiin 3,4 %:lla potilaista ja 0,9 %:ssa hoitosykleistä.

Infektioita esiintyi noin 2 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitosykleistä) ja niihin liittyi vaikea-asteista neutropeniaa noin 2,1 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitosykleistä); ne johtivat 1 tapauksessa potilaan kuolemaan.

Anemiaa raportoitiin 97,2 %:lla potilaista (2,1 %:lla hemoglobiinipitoisuus oli < 80 g/l).

Trombosytopeniaa (< 100 000 solua/mm³) havaittiin 32,6 %:lla potilaista ja 21,8 %:ssa hoitosykleistä. Vaikea-asteista trombosytopeniaa (≤ 50 000 solua/mm³) ei havaittu.

Akuutti kolinerginen oireyhtymä

Vaikea-asteinen ohimenevä akuutti kolinerginen oireyhtymä havaittiin 1,4 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista.

Astenia oli vaikea-asteista 6,2 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista. Syy-yhteyttä irinotekaaniin ei ole selvästi todettu.

Kuumetta ilman infektiota ja ilman samanaikaista vaikea-asteista neutropeniaa esiintyi 6,2 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista.

Laboratoriokokeet

Seerumin (vaikeusasteiden 1 ja 2) ALAT-arvon (15 %:lla potilaista) ja ASAT-arvon (11 %:lla potilaista), alkalisen fosfataasipitoisuuden (11 %:lla potilaista) tai bilirubiinipitoisuuden (10 %:lla potilaista) ohimenevää suurenemista havaittiin ilman eteneviä maksametastaseja. Ohimenevää vaikeusasteen 3 seerumin ALAT-arvon (0 %:lla potilaista), ASAT-arvon (0 %:lla potilaista), alkalisen fosfataasipitoisuuden (0 %:lla potilaista) ja bilirubiinipitoisuuden (1 %:lla potilaista) suurenemista havaittiin. Vaikeusasteen 4 suurenemista ei havaittu.

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

Hypokalemiaa ja hyponatremiaa on raportoitu harvinaisina tapauksina, ja niiden on raportoitu liittyneen lähinnä ripuliin ja oksenteluun.

MUUT KLIINISISSÄ TUTKIMUKSISSA VIIKOITTAIN ANNETUN IRINOTEKAANIN YHTEYDESSÄ RAPORTOIDUT HAITTAVAIKUTUKSET

Irinotekaanilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu lisäksi seuraavia lääkkeeseen liittyneitä tapahtumia: kipu, sepsis, peräsuolisairaus, maha-suolikanavan sieni-infektio, hypomagnesemia, ihottuma, iho-oireet, poikkeava kävely, sekavuus, päänsärky, synkopee, kasvojen ja kaulan punoitus, bradykardia, virtsatieinfektio, rintojen kipu, suurentunut gammaglutamyylitranspeptidaasipitoisuus, ekstravasaatio ja tuumourilyysioireyhtymä, sydän- ja verisuonisairaus (angina pectoris, sydänpysähdys, sydäninfarkti, sydänlihaskemia, ääreisverisuonisairaus, verisuonisairaus) ja tromboemboliset tapahtumat (valtimotromboosi, aivoinfarkti, aivoverenkiertohäiriö, syvä laskimontukotulehdus, perifeerinen embolia, keuhkoembolia, tromboflebiitti, tromboosi ja äkkikuolema). (Ks. kohta 4.4.)

VALMISTEEN MARKKINOILLE TULON JÄLKEINEN SEURANTA

Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa haittavaikutusten esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Suositteltu termi (Preferred Term)
Infektiot	<ul style="list-style-type: none">• Pseudomembranoottinen koliitti, joista yksi tapaus on bakteriologisesti dokumentoitu (<i>Clostridium difficile</i>)• Sepsis• Sieni-infektiot*• Virusinfektiot†
Veri ja imukudos	<ul style="list-style-type: none">• Trombosytopenia, mihin liittyy trombosyyttivasta-aineita
Immuunijärjestelmä	<ul style="list-style-type: none">• Yliherkkyys• Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<ul style="list-style-type: none">• Elimistön kuivumistila (ripulin tai oksentelun seurauksena)• Hypovolemia
Hermosto	<ul style="list-style-type: none">• Puheen häiriöt, jotka ovat tavallisesti luonteeltaan ohimeneviä; tapahtuma liittyi joissakin tapauksissa kolinergiseen oireyhtymään, joka havaittiin irinotekaani-

	infuusion aikana tai pian sen jälkeen <ul style="list-style-type: none"> • Parestesiat • Tahaton lihasten supistelu
Sydän	<ul style="list-style-type: none"> • Korkea verenpaine (infuusion aikana tai sen jälkeen) • Sydämen ja verenkierron vajaatoiminta[‡]
Verisuonisto	<ul style="list-style-type: none"> • Matala verenpaine[‡]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiaalinen keuhkosairaus, joka ilmenee irinotekaanihoidon aikana melko harvoin keuhkoinfiltraatteina; varhaisvaiheen vaikutuksia, kuten hengenahdistusta, on raportoitu (ks. kohta 4.4). • Hengenahdistus (ks. kohta 4.4) • Hikka
Ruoansulatuselimistö	<ul style="list-style-type: none"> • Suolitukos • Ileus: ileustapauksia ilman edeltävää koliittia on myös raportoitu • Megakoolon • Maha-suolikanavan verenvuoto • Koliitti; koliittiin liittyi toisinaan komplisoivina tekijöinä haavaumia, verenvuoto, ileus tai infektio • Umpisuolitulehdus • Iskeeminen koliitti • Haavainen koliitti • Haimaentsyymipitoisuuden oireinen tai oireeton suureneminen • Suolen perforaatio
Maksa ja sappi	<ul style="list-style-type: none"> • Rasvamaksatulehdus • Maksan rasvoittuminen
Iho ja ihonalainen kudus	<ul style="list-style-type: none"> • Ihoreaktiot
Luusto, lihakset ja sidekudos	<ul style="list-style-type: none"> • Lihaskrampit
Munuaiset ja virtsatiet	<ul style="list-style-type: none"> • Munuaisten vajaatoiminta ja akuutti munuaisten vajaatoiminta yleensä potilailla, joilla on vaikea-asteisesta maha-suolikanavan toksisuudesta aiheutunut infektio ja/tai volyymivaje.[‡] • Munuaisten vajaatoiminta[‡]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<ul style="list-style-type: none"> • Infuusiokohdan reaktiot
Tutkimukset	<ul style="list-style-type: none"> • Suurentunut amylaasipitoisuus • Suurentunut lipaasipitoisuus • Hypokalemia • Hyponatremia, joka liittyy pääasiassa ripuliin ja oksenteluun • Suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (eli ASAT ja ALAT) on raportoitu hyvin harvoin ilman eteneviä maksametastaaseja.
<p>*esim. <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume, bronkopulmonaarinen aspergilloosi, systeeminen kandidoosi. [†]esim. <i>Herpes zoster</i>, influenssa, B-hepatiitin reaktivaatio, sytomegaloviruskoliitti. [‡]Potilailla, joilla on esiintynyt ripuliin ja/tai oksenteluun liittyneitä elimistön kuivumistiloja tai sepsistä, on havaittu harvinaisia munuaisten vajaatoiminta-, hypotensio- tai sydän- ja verenkiertokollapsitapauksia.</p>	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostustapauksia, joissa suositeltu hoitoannos on ylittynyt enintään noin kaksinkertaisesti, on raportoitu. Tällaiset annokset voivat olla kuolemaan johtavia. Ilmoitetuista haittavaikutuksista merkittävimmät olivat vaikea neutropenia ja vaikea ripuli.

Hoito

Irinotekaanille ei tunneta vastaläkettä. Maksimaalinen elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava ripulista johtuvan elimistön kuivumisen estämiseksi ja mahdollisten tulehduksellisten komplikaatioiden hoitamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Topoisomeraasi I:n estäjäsytostaatti, ATC-koodi: L01CE02

Vaikutusmekanismi

Kokeista saadut tiedot:

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

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

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

Irinotekaanin antituumorivaikutuksen lisäksi sen tärkein farmakologinen vaikutus on asetyylikoliiniesteriäsin esto.

Kliiniset tiedot:

Ensilinjan yhdistelmähoito metastasoituneessa koolon- tai rektumkarsinoomassa

Yhdistelmähoito foliinihapon ja 5-fluorourasiilin kanssa

Yhdessä faasin III tutkimuksessa 385 potilaalle, joilla oli aikaisemmin hoitamaton metastaatinen kolorektaalisyöpä, annettiin irinotekaanilla joko kahden viikon välein (ks. kohta 4.2) tai viikoittain. Kahden viikon välein toteutettavassa hoidossa annetaan ensimmäisenä päivänä ensin 180 mg/m² irinotekaanilla ja sitten foliinihappoa (200 mg/m² kahden tunnin infuusiona laskimoon) ja 5-fluorourasiilia (400 mg/m² boluksena laskimoon, jonka jälkeen 600 mg/m² 22 tunnin infuusiona laskimoon). Toisena päivänä

foliinihappoa ja 5-fluorourasiilia annetaan samoina annoksina ja hoito-ohjelmina. Kerran viikossa toteutettavassa hoidossa irinotekaania annetaan 80 mg/m², jota seuraa foliinihappo (500 mg/m² kahden tunnin infuusiona laskimoon) ja sitten 5-fluorourasiili (2300 mg/m² 24 tunnin infuusiona laskimoon). Viikoittaista hoitoa jatketaan kuuden viikon ajan.

Yhdistelmähoitotutkimuksessa, jossa käytettiin edellä kuvattua kahta hoito-ohjelmaa, irinotekaanin tehoa arvioitiin 198 hoidetulla potilaalla:

	Yhdistelmähoidot (n=198)		Viikoittainen annostus (n=50)		Annostus 2 viikon välein (n=148)	
	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA	Irinotekaani + 5-FU/FA	5-FU/FA
Vaste (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-arvo	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Aika taudin etenemiseen (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	
Aika hoidon tehon menetykseen (mediaani, kk)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-arvo	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Eloonjäämisen mediaani (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

Vaikeaa ripulia esiintyi 44,4 %:lla potilaista, jotka saivat irinotekaanin ja 5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa kerran viikossa annostelussa, ja 25,6 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää 5-FU/FA:ta. Vaikeaa neutropeniaa (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm³) esiintyi 5,8 %:lla potilaista, jotka saivat irinotekaanin ja 5-FU/FA:n yhdistelmähoitoa, ja 2,4 %:lla potilaista, jotka saivat pelkkää 5-FU/FA:ta.

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

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

Yhdistelmähoito bevasitumabin kanssa

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivineella kontrolloidussa kliinisessä faasi III:n tutkimuksessa arvioitiin bevasitumabin ja irinotekaani/5-FU/FA-yhdistelmää ensilinjan hoitona metastasoituneessa koolontai rektumkarsinoomassa (tutkimus AVF2107g). Bevasitumabin lisääminen irinotekaani/5-FU/FA-yhdistelmään paransi kokonaiseloonjäämistä tilastollisesti merkitsevästi. Kliininen hyöty, jota mitattiin kokonaiseloonjäämisellä, todettiin kaikissa ennalta määritellyissä potilaiden alaryhmissä, mukaan lukien ne, joissa potilaat oli määritelty iän, sukupuolen, toimintakykyasteen, primaarikasvaimen sijainnin, affisioituneiden elinten lukumäärän ja metastasoituneen taudin keston mukaan. Katso myös bevasitumabin valmisteyhteenveto. Seuraavassa taulukossa esitetään yhteenveto AVF2107g-tutkimuksesta saaduista, lääkehoidon tehoa koskevista tuloksista.

	AVF2107g	
	Hoitohaara 1 Irinotekaani/5FU/FA+lumelääke	Hoitohaara 2 Irinotekaani/5FU/FA+avastatiini^a
Potilaiden lkm	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 elossaolo		
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 persenttiili (kk)	4,7–11,8	6,7–15,0

^a 5 mg/kg joka toinen viikko

^b suhteessa verrokkiryhmään

Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa

EMR 62 202-013: Tähän satunnaistettuun tutkimukseen osallistui metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavia potilaita, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet hoitoa metastasoituneeseen sairauteensa. Tutkimuksessa verrattiin setuksimabin ja irinotekaaniin sekä 5-fluorourasiiliin/foliinihapon (5-FU/FA:n) yhdistelmähoitoa (599 potilasta) vastaavaan kemoterapiaan ilman setuksimabia (599 potilasta). Villin tyyppin KRAS-geeniä ilmentävien kasvainten osuus arvioitavissa olevan KRAS-statuksen omaavista kasvaimista oli 64 %.

Tutkimuksesta saadut lääkehoitojen tehoa koskevat tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa:

Tilastollinen	Koko tutkimuspopulaatio		Villityypin KRAS-geeniä ilmentävä populaatio	
	Setuksimabi ja	FOLFIRI (n=599)	Setuksimabi ja	FOLFIRI (n=176)

muuttuja	FOLFIRI (n=599)		FOLFIRI (n=172)	
ORR				
% (95 %:n luottamusväli)	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 luottamusväli)	0,85 (0.726, 0.998)		0,68 (0.501, 0.934)	
p-arvo	0.0479		0.0167	

FOLFIRI= irinotekaani ja 5-FU/FA-infuusio

ORR= objective response rate (potilaat, joilla aikaansaatiin täydellinen tai osittainen vaste)

PFS= progression-free survival time (elossaoloaika ilman taudin etenemistä)

Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa

Satunnaistetusta, kontrolloidusta faasin III tutkimuksesta (CAIRO) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 1000 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaatin 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 irinotekaania (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 irinotekaatin (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) yhdistelmähoidosta. Kaikkia hoitosyklejä annettiin kolmen viikon välein. Intent-to-treat-ryhmän ensilinjan hoidossa taudista vapaan eloonjäämisen mediaani oli kapesitabiini-monoterapian yhteydessä 5,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,1 - 6,2 kuukautta) ja XELIRI-hoidon yhteydessä 7,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli, 7,0 – 8,3 kuukautta, p=0,0002).

Satunnaistetun kontrolloidun faasin II monikeskustutkimuksen (AIO KRK 0604) välianalyysistä saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaatin ja bevasitumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 115 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, irinotekaatin (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 bevasitumabin yhdistelmä) verrattuna 47 %:iin (XELIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmä).

Toisen linjan monoterapia metastasoituneessa kolorektaalikarsinoomassa

Kliinisiin faasi II- ja III-tutkimuksiin osallistui yli 980 potilasta, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä, joille annettiin irinotekaanihoitoa kolmen viikon välein, ja joilla aiempi 5-FU-hoito ei ollut tehonnut. Irinotekaatin tehoa arvioitiin 765:llä potilaalla, joilla tauti eteni dokumentoidusti 5-FU-hoidon aikana silloin, kun heidät otettiin mukaan tutkimukseen.

	Faasi III					
	Irinotekaani vs. tukihoido			Irinotekaani vs. 5-FU		
	irinotekaani	tukihoido	p-arvo	irinotekaani	5-FU	p-arvo

	n=183	n=90		n=127	n=129	
Taudin etenemisestä vapaa elossaolo 6 kk:n jälkeen (%)	-	-		33,5*	26,7	0.03
Elossaolo 12 kk:n jälkeen (%)	36,2*	13,8	0.0001	44,8*	32,4	0.0351
Elossaolon mediaaniaika (kk)	9,2*	6,5	0.0001	10,8*	8,5	0.0351

* tilastollisesti merkitsevä ero

Faasi II:n kliinisissä tutkimuksissa, joissa 455 potilasta sai hoitoa kolmen viikon välein, taudin etenemisestä vapaa elossaolo 6 kuukauden kuluttua oli 30 % ja elossaoloajan mediaani oli 9 kuukautta. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 18 viikkoa.

Lisäksi tehtiin ei-vertailevia faasi II:n tutkimuksia, joissa 304 potilaalle infusoitiin irinotekaaania 125 mg/m² laskimoon 90 minuutin aikana, kerran viikossa, neljänä peräkkäisenä viikkona, jonka jälkeen seurasi kahden viikon hoitotauko. Näissä tutkimuksissa mediaaniaika taudin etenemiseen oli 17 viikkoa ja elossaoloajan mediaani 10 kuukautta. Samanlainen turvallisuusprofiili todettiin viikoittaisella hoito-ohjelmalla, jossa 193 potilaalle annettiin aloitusannoksena 125 mg/m², kun tätä verrattiin kolmen viikon välein toteutettuun hoitoon. Ensimmäinen ripuliuloste ilmeni päivänä 11 (mediaani).

Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa sen jälkeen kun irinotekaaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut

Setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoidon tehoa on selvitetty kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. Yhdistelmähoitoa annettiin yhteensä 356 potilaalle, joilla oli epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ilmentävä, metastasoitunut kolorektaalisyöpä, jonka hoidossa irinotekaaania sisältänyt solunsalpaajahoito oli äskettäin epäonnistunut, ja joiden Karnofsky-toimintakykyasteet olivat vähintään 60, mutta joista suurimmalla osalla Karnofsky-toimintakykyasteet olivat kuitenkin ≥ 80 .

EMR 62 202-007: Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoitoa (218 potilasta) setuksimabimonoterapiaan (111 potilasta).

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

Seuraavassa taulukossa on esitetty yhteenveto näiden tutkimusten tehoa koskevista tuloksista:

Tutkimus	n	ORR		DCR		PFS (kk)		OS (kk)	
		n (%)	95 % CI	n (%)	95 % CI	mediaani	95 % CI	mediaani	95 % CI
Setuksimabi + irinotekaaani									
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= disease control rate (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen hoitovaste, osittainen hoitovaste tai taudin stabiloituminen vähintään 6 viikoksi)

ORR= objective response rate (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen tai osittainen hoitovaste)

OS= overall survival time (kokonaiseloonjäämisaika)

PFS= progression-free survival (taudin etenemisestä vapaa elossaoloaika)

Setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoidon teho oli parempi verrattuna setuksimabimonoterapiaan, kun verrattiin objektiivisten hoitovasteiden (ORR) määrää, niiden potilaiden määrää, joilla tauti saatiin hallintaan (DCR) sekä taudin etenemisestä vapaata elossaoloaikaa (PFS). Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa ei voitu osoittaa vaikutusta kokonaiseloonjäämisaikaan (riskisuhde 0.91, p=0.48).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun käytettiin suositusannostusta 350 mg/m², infuusion päättyessä irinotekaanin huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 7,7 mikrog/ml ja SN-38:n 56 ng/ml sekä irinotekaanin AUC-arvo oli keskimäärin 34 mikrog·h/ml ja SN-38:n 451 ng·h/ml. SN-38:n farmakokineettiset parametrit vaihtelevat yleensä huomattavasti yksilöiden välillä.

Jakautuminen

Faasin I tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle annettiin irinotekaaania 100–750 mg/m² infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana kolmen viikon välein, jakautumistilavuus oli vakaassa tilassa (V_{ss}) 157 l/m².

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

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn lääkkeen massa-tasapaino- ja metaboliatutkimukset ovat osoittaneet, että yli 50 % laskimoon annetusta irinotekaaniannoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena: 33 % ulosteisiin pääasiassa sapen kautta ja 22 % virtsaan.

Seuraavat kaksi reittiä 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 piperidiinirenkaan aukeamiseen ja aminopentanoahappojohdoksen (APC) ja primaarisen amiinijohdoksen (NPC) muodostumiseen (ks. kohta 4.5).

Plasmassa on eniten muuttumatonta irinotekaaania, sitten APC:tä, SN-38-glukuronidia ja SN-38:aa. Vain SN-38:lla on merkittävää sytotoksista aktiivisuutta.

Eliminaatio

Irinotekaani poistui elimistöstä joko kaksi- tai kolmivaiheisesti faasin I tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle annettiin irinotekaaania 100–750 mg/m² infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana kolmen viikon välein. Puhdistuma plasmasta oli keskimäärin 15 l/h/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.

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irinotekaanin populaatiofarmakokineettinen analyysi on tehty 148 potilaalla, joilla oli metastaatinen kolorektaalisyöpä ja joita oli hoidettu erilaisilla hoito-ohjelmilla ja annoksilla faasin II tutkimuksissa. Kolmitilamallilla arvioidut farmakokineettiset parametrit olivat samanlaiset kuin faasin I tutkimuksissa. Kaikki tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus irinotekaanille (CPT-11) ja SN-38:lle lisääntyy suhteessa

annettuun CPT-11-annokseen. Niiden farmakokinetiikka ei riipu aiempien hoitokertojen lukumäärästä eikä hoito-ohjelmasta.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tärkeimpien toksisten vaikutusten (esim. leuko-/neutropenia ja ripuli) voimakkuus irinotekaanilla annetun hoidon aikana on suhteessa altistukseen (AUC) kanta-aineelle ja SN-38-metaboliitille. Pelkkää irinotekaanin käytettäessä havaittiin, että hematologinen toksisuus (valkosolun määrän lasku ja pieni neutrofiilimäärä) tai ripulin vaikeusaste korreloivat merkittävästi sekä irinotekaanin että SN-38-metaboliitin AUC-arvojen kanssa.

UGT1A1-entsyymin vähentynyt aktiivisuus

Uridiini-difosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 (UGT1A1) -entsyymi osallistuu irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n deaktivaatioon inaktiiviseksi SN-38-glukuronidiksi (SN-38G). UGT1A1-geeni on erittäin polymorfinen, minkä vuoksi yksilöiden välillä esiintyy vaihtelua metaboliakyvyssä. Parhaiten tunnettuja UGT1A1-geenin muunnoksia ovat UGT1A1*28 ja UGT1A1*6. Näihin muunnoksiin ja muihin synnynnäisiin UGT1A1-geenin ilmentymän puutoksiin (kuten Gilbertin ja Crigler-Najjarin oireyhtymiin) liittyy tämän entsyymin vähentynyt aktiivisuus.

Potilailla, jotka ovat UGT1A1:n suhteen hitaita metaboloijia (esim. henkilöillä, jotka ovat UGT1A1*28- tai UGT1A1*6-muunnoksen suhteen homotsygoottisia), on SN-38:n kumuloitumisen vuoksi suurentunut riski saada irinotekaanin annon jälkeen vaikeita haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja ripulia. Useista meta-analyyseistä saadut tiedot osoittavat, että riski on suurempi potilailla, joiden saamat irinotekaaniannokset ovat > 180 mg/m² (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on suurentunut vaikean neutropenian ja ripulin riski, voidaan tunnistaa UGT1A1-genotyypin määrittämisen avulla. UGT1A1*28:n suhteen homotsygoottisten henkilöiden osuus eurooppalaisesta, afrikkalaisesta ja latinalaisamerikkalaisesta sekä Lähi-Idän populaatiosta on 8–20 %. UGT1A1*6-muunnosta ei esiinny näissä populaatioissa juuri lainkaan. Itä-aasialaisessa populaatiossa *28/*28:n esiintyvyys on noin 1–4 %, *6/*28:n esiintyvyys 3–8 % ja *6/*6:n esiintyvyys 2–6 %. Keski- ja eteläaasialaisessa populaatiossa *28/*28:n esiintyvyys on noin 17 %, *6/*28:n esiintyvyys 4 % ja *6/*6:n esiintyvyys 0,2 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla, jotka saivat enimmäisannoksen 150 mg/m² (alle puolet ihmisen suositusannoksesta) kerran viikossa 13 viikon ajan, ei todettu hoitoon liittyviä kasvaimia 91 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

Irinotekaanin kerta-annoksen ja toistuvien annosten toksisuutta on tutkittu hiirellä, rotalla ja koiralla. Tärkeimmät toksiset vaikutukset kohdistuivat hematopoieettiseen ja lymfaattiseen järjestelmään. Koiralla ilmoitettiin viivästyneeseen ripuliin liittyvinä suolen limakalvon surkastumista ja pesäkemäisiä kuolioita. Koirilla todettiin myös karvanlähtöä.

Näiden vaikutusten vaikeusaste riippui annoksesta ja vaikutukset olivat korjaantuvia.

Lisääntyminen

Irinotekaani oli rotille ja kaniineille teratogeeninen ihmisen hoitoannoksia pienemmillä annoksilla. Hoitoa saaneille rotille syntyneillä poikasilla, joilla oli ulkoisia poikkeavuuksia, osoitettiin hedelmällisyyden heikentyneen. Tällaista ei havaittu morfologisesti normaaleilla poikasilla. Tiineiden rottien istukan paino oli pienempi ja jälkeläisten sikiöaikainen elinkyky oli heikompi, ja poikkeava käyttäytyminen lisääntyi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E 420)
Maitohappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta (avaamaton injektio pullo)

Laimentamisen jälkeen:

Valmisteen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia alle 25 °C:ssa ja 48 tuntia 2-8 °C:ssa ja valolta suojattuna.

Mikrobiologisesti kannalta infuusioliuos tulisi käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmisteen käyttövalmiiksi laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektio pullo t ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäät yä.

Laimennettun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Injektio pullo, joka sisältää irinotekaanihydrokloriditrihydraattia 40 mg/2 ml: kullanuskea tyy pin I lasinen injektio pullo 6 ml.

Harmaa 20 mm elastomeeritulppa ja 20 mm alumiinisuljin (flip-off)

Pakkauksessa 1 injektio pullo.

Injektio pullo, joka sisältää irinotekaanihydrokloriditrihydraattia 100 mg/5 ml: kullanuskea tyy pin I lasinen injektio pullo 6 ml.

Harmaa 20 mm elastomeeritulppa ja 20 mm alumiinisuljin (flip-off)

Pakkauksessa 1 injektio pullo.

Injektio pullo, joka sisältää irinotekaanihydrokloriditrihydraattia 300 mg/15 ml: kullanuskea tyy pin I lasinen injektio pullo 20 ml.

Harmaa 20 mm elastomeeritulppa ja 20 mm alumiinisuljin (flip-off)

Pakkauksessa 1 injektio pullo.

Injektio pullo, joka sisältää irinotekaanihydrokloriditrihydraattia 500 mg/25 ml: kullanuskea tyy pin I lasinen injektio pullo 30 ml.

Harmaa 20 mm elastomeeritulppa ja 20 mm alumiinisuljin (flip-off)

Pakkauksessa 1 injektio pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Vain kertakäyttöön. Kuten muidenkin antineoplastisten lääkeaineiden, myös irinotekaanin käyttövalmiiksi saattamisessa ja käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta. Suojalaseja, kasv suojusta ja suojakäsineitä on käytettävä. Laimentamisen suorittaa koulutettu henkilökunta aseptisissä olosuhteissa tehtävään varatulla alueella. Varovaisuutta on noudatettava iho- ja limakalvokosketuksen välttämiseksi.

Jos Irinotecan Fresenius Kabi -liuosta tai -infuusioliuosta joutuu iholle, pese alue välittömästi perusteellisesti saippualla ja vedellä. Jos Irinotecan Fresenius Kabi liuosta tai -infuusioliuosta joutuu limakalvoille, pese alue välittömästi vedellä.

Laskimonsisäisen infuusion valmistus

Kuten kaikki injektoidtavat valmisteet, Irinotecan Fresenius Kabi on valmistettava noudattaen aseptisiä työtapoja (ks. kohta 6.3).

Laimentaminen

Irinotecan Fresenius Kabi infuusiokonsentraatti, liuosta varten on tarkoitettu laskimonsisäiseen infuusioon vain laimentamisen jälkeen. Valmiste laimennetaan ennen annostelua suositelluilla liuksilla, joita ovat natriumkloridiliuos 0,9 % (9 mg/ml) tai glukoosiliuos 5 % (50 mg/ml). Vedä tarvittava määrä Irinotecan Fresenius Kabi -infuusiokonsentraattia aseptisesti injektiopullosta kalibroituun ruiskuun ja injisoi 250 ml:n infuusiopussiin tai -pulloon. Infuusio on sekoitettava huolellisesti käsin pyörittelemällä.

Lopullinen liuos on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista eikä siinä ole hiukkasia näkyvissä.

Jos havaitset injektiopullossa tai infuusioliuoksessa sakkautumista, hävitä valmiste sytotoksisten aineiden hävittämistä koskevien ohjeiden mukaisesti.

Valmistuksen aikaiset turvaohjeet

1. Suojakaappia sekä suojakäsineitä ja suojatakkaa on käytettävä. Jos suojakaappia ei ole käytössä myös suusuojaa ja suojalaseja on käytettävä.
2. Avatut säiliöt, kuten injektiopullot ja infuusiopullot sekä käytetyt neulat, ruiskut, katetrit, putket sekä sytostaattijätteet ovat vaarallista jätettä ja niitä on käsiteltävä vaarallista jätettä koskevien ohjeiden mukaisesti.
3. Toimi seuraavien alla mainittujen ohjeiden mukaisesti, jos valmistetta roiskuu ympäristöön
 - käytä suojavaatetusta
 - kerää lasinsirut ja laita ne vaaralliselle jättemateriaalille tarkoitettuun säiliöön
 - kontaminoituneet pinnat on pestävä runsaalla määrällä kylmää vettä
 - pestyt pinnat kuivataan tarkoin ja kuivaamiseen käytetty materiaali hävitetään kuten vaarallinen jäte
4. Jos Irinotecan Fresenius Kabia joutuu iholle, iho huuhdellaan ensin juoksevalla vedellä ja pestään sen jälkeen vedellä ja saippualla. Jos Irinotecan Fresenius Kabia joutuu limakalvoille, pese alue perusteellisesti vedellä. Jos sinulle tulee jokin vaiva, ota yhteyttä lääkäriin.
5. Jos Irinotecan Fresenius Kabia joutuu silmiin, silmät huuhdellaan perusteelliset runsaalla vedellä. Ota välittömästi yhteyttä silmälääkäriin.

Hävittäminen

Hävitä kaikki laimentamiseen, annosteluun käytetyt materiaalit tai muuten irinotekaanin kanssa kosketuksissa ollut materiaali sytostaatteja koskevien sairaalan toimintaohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
Rapsgatan 7
75174 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23899

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.2.2010/16.3.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irinotecan Fresenius Kabi 20 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter 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 15 ml innehåller 300 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

En injektionsflaska på 25 ml innehåller 500 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml innehåller 45 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Ljusgul lösning.

pH: 3,0–3,7

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Irinotecan Fresenius Kabi är indicerat för behandling av patienter med avancerad kolorektalcancer:

- i kombination med 5-fluorouracil och folinsyra till patienter utan tidigare kemoterapi för avancerad cancer,
- som monoterapi till patienter som har sviktat på etablerad 5-fluorouracilbaserad behandlingsregim.

Irinotecan Fresenius Kabi i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av metastaserande kolorektalcancer som uttrycker epidermal tillväxtfaktor (EGFR) och RAS vildtyp, hos patienter som inte fått tidigare behandling mot metastaserande sjukdom eller efter svikt av irinotekaninnehållande cytostatikabehandling (se avsnitt 5.1).

Irinotecan Fresenius Kabi i kombination med 5-fluorouracil, folinsyra och bevacizumab är indicerat som första linjens behandling av patienter med metastaserande koloncancer eller rektalcancer.

Irinotecan Fresenius Kabi i kombination med kapecitabin med eller utan bevacizumab är indicerat som första linjens behandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Endast för vuxna patienter. Irinotecan Fresenius Kabi infusionsvätska infunderas i en perifer eller central ven.

Rekommenderad dos:

Som monoterapi (till tidigare behandlade patienter)

Den rekommenderade dosen irinotekanhydrokloridtrihydrat är 350 mg/m² som ges som intravenös infusion under 30–90 minuter var 3:e vecka (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Som kombinationsbehandling (till tidigare obehandlade patienter)

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

- Irinotekan plus 5FU/FA varannan vecka

Den rekommenderade dosen av irinotekanhydrokloridtrihydrat är 180 mg/m² som ges en gång varannan vecka som intravenös infusion under 30–90 minuter, åtföljd av infusion med folinsyra och 5-fluorouracil.

För dosering och administreringsätt vid kombinationsbehandling med cetuximab, se produktresumén för detta läkemedel.

Vanligtvis ges samma irinotekandos som under de senaste cyklerna av den tidigare irinotekanbehandlingen. Irinotekan ska administreras tidigast 1 timme efter avslutad infusion av cetuximab.

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

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

Dosjusteringar:

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 tillbaka fullständigt.

Inför start av nästa infusion bör dosen av Irinotecan Fresenius Kabi, och av 5FU 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 5FU 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.

I kombination med kapecitabin för patienter som är fyllda 65 år eller äldre rekommenderas en reduktion av startdosen av kapecitabin till 800 mg/m² två gånger dagligen i enlighet med produktresumén för kapecitabin. För dosjusteringar vid kombinationsbehandling se även produktresumén för kapecitabin.

Behandlingstidens längd:

Behandling med Irinotecan Fresenius Kabi bör fortsätta tills dess att en objektiv progression av sjukdomen eller oacceptabel toxicitet föreligger.

Särskilda populationer:

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Vid monoterapi: Bilirubinvärden i blodet [upp till 3 gånger det övre normalvärdet (ULN)] hos patienter med allmäntillstånd ≤ 2 , bör bestämma startdosen av Irinotecan Fresenius Kabi. Hos dessa patienter med hyperbilirubinemi och en protrombintid längre än 50 % är clearance av irinotekan minskat (se avsnitt 5.2) och risken för hepatotoxicitet därmed 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 irinotekanhydrokloridtrihydrat 350 mg/m².
- Hos patienter med ett bilirubinvärde mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet är den rekommenderade dosen för irinotekanhydrokloridtrihydrat 200 mg/m².
- Patienter som har ett bilirubinvärde mer än 3 gånger det övre normalvärdet ska inte behandlas med Irinotecan Fresenius Kabi (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Data för patienter med leverfunktionsnedsättning som fått kombinationsbehandling med Irinotecan Fresenius Kabi saknas.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Irinotecan Fresenius Kabi rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion, eftersom studier på denna patientgrupp saknas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre patienter

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på äldre patienter. Dosen till dessa patienter skall dock väljas med omsorg, då nedsatta organfunktioner är vanligare hos äldre. Äldre patienter bör övervakas mer intensivt (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Irinotecan Fresenius Kabi för barn har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion (se avsnitt 4.4).
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Bilirubin > 3 gånger det övre normalvärdet (se avsnitt 4.4).
- Svår benmärgssvikt.
- Allmäntillstånd enligt WHO > 2 .
- Samtidig användning av johannesört (se avsnitt 4.5).
- Levande försvagade vacciner (se avsnitt 4.5).

För ytterligare kontraindikationer för cetuximab, bevacizumab eller kapecitabin, se produktresumén för detta läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av Irinotecan Fresenius Kabi bör endast ske vid enheter som är specialiserade på administrering

av cytostatika och läkemedlet bör endast administreras under överseende av läkare med specialistkompetens inom cancerkemoterapi.

Med beaktande av biverkningarnas art och incidens ska Irinotecan Fresenius Kabi endast ordineras 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 anti-diarrébehandling kombinerad med högt vätskeintag vid uppkomst av fördröjd diarré). Strikt övervakning på sjukhus rekommenderas för dessa patienter.

Som monoterapi ges Irinotecan Fresenius Kabi vanligen med dosering var 3:e vecka. Emellertid kan veckovis dosering (se avsnitt 5) övervägas hos patienter som kan behöva noggrann uppföljning eller vid särskild hög risk för svår neutropeni.

Fördröjd diarré

Patienterna ska uppmärksammas på risken för fördröjd diarré som kan inträffa när som helst 24 timmar efter administrering av Irinotecan Fresenius Kabi och fram till nästa behandlingscykel. Vid monoterapi var mediantiden till den första flytande avföringen 5 dagar efter infusion med Irinotecan Fresenius Kabi. 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/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 flytande avföring inträffar skall patienten börja dricka stora mängder vätska som innehåller elektrolyter, och adekvat behandling mot diarré måste inledas omedelbart. Denna behandling bör ordineras av den avdelning som administrerat Irinotecan Fresenius Kabi. Hemskrivna patienter bör ha de ordinerade läkemedlen tillgängliga för att omgående kunna behandla diarré om sådan uppkommer. Dessutom måste patienten informera sin läkare eller avdelningen som administrerat Irinotecan Fresenius Kabi när/om diarré uppkommit.

Den för närvarande rekommenderade behandlingen mot diarré består av höga doser loperamid (4 mg som första dos och därefter 2 mg varannan timme). Denna behandling ska fortsätta i 12 timmar efter den sista flytande avföringen och bör inte ändras. I inget fall bör loperamid ges i mer än 48 timmar i följd med 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 till behandling med antidiarroika om diarrén åtföljs av svår neutropeni (neutrofilantal < 500 celler/mm³).

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

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

Loperamid bör inte ges profylaktiskt, inte ens till patienter som har haft fördröjd diarré under tidigare cykler.

Minskad dos rekommenderas vid påföljande cykler till patienter som har fått svår diarré (se avsnitt 4.2).

Hematologi

I kliniska studier var frekvensen av neutropeni NCI CTC grad 3 och 4 signifikant högre hos patienter som tidigare fått strålbehandling mot bäcken eller buk än hos patienter som inte fått sådan strålbehandling. Patienter med totala bilirubinnivåer i serum vid behandlingsstart på 1,0 mg/dl eller mer hade också signifikant större sannolikhet att drabbas av neutropeni av grad 3 eller 4 under den första cykeln än patienter med bilirubinnivåer som var lägre än 1,0 mg/dl.

Kontroller varje vecka av fullständig blodstatus rekommenderas vid behandling med Irinotecan Fresenius Kabi. Patienterna bör uppmärksammas på risken för neutropeni och betydelsen av feber. Neutropeni med feber ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ och antal neutrofilantal $\leq 1\ 000$ celler/ mm^3) bör behandlas akut på sjukhus med intravenösa bredspektrumantibiotika.

Hos patienter som haft svåra hematologiska biverkningar rekommenderas dosreduktion vid påföljande administreringstillfälle (se avsnitt 4.2).

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

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionsprov bör utföras inför behandlingsstart samt därefter före varje cykel.

Veckovis övervakning med komplett analys av blodstatus bör utföras hos patienter med ett bilirubinvärde mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet, beroende på minskad clearance av irinotekan (se avsnitt 5.2) och därmed ökad risk för hematologisk toxicitet. För patienter med ett bilirubinvärde > 3 gånger det övre normalvärdet är behandling med irinotekan kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Patienter med nedsatt UGT1A1-aktivitet

Långsamma UGT1A1-metaboliserare, såsom patienter med Gilberts syndrom (som t.ex. är homozygota för UGT1A1*28- eller UGT1A1*6-variant) löper ökad risk för svår neutropeni och diarré efter behandling med irinotekan. Denna risk ökar med dosen av irinotekan.

Någon exakt reduktion av startdosen har inte fastställts, men en reducerad startdos av irinotekan ska övervägas för långsamma metaboliserare av UGT1A1, särskilt om patienten ges doser $> 180\text{ mg/m}^2$ eller är skör. Hänsyn ska tas till relevanta kliniska riktlinjer avseende dosrekommendationer hos denna patientpopulation. Efterföljande doser kan ökas baserat på hur den individuella patienten tolererar behandlingen.

UGT1A1-genotypning kan användas för att identifiera patienter med ökad risk för svår neutropeni och diarré. Den kliniska nyttan av genotypning före behandling är dock osäker, eftersom toxicitet i samband med irinotekanbehandling kan ha andra orsaker än UGT1A1-polymorfism (se avsnitt 5.2).

Illamående och kräkningar

Profylaktisk behandling med antiemetika rekommenderas före varje behandling med Irinotecan Fresenius Kabi. Illamående och kräkningar är vanligt förekommande. Patienter med kräkningar i samband med fördröjd diarré skall läggas in på sjukhus för adekvat behandling så fort som möjligt.

Akut kolinergiskt syndrom

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

Dessa symtom kan observeras under eller kort efter en infusion av irinotekan och tros ha samband med den kolinesterashämmande effekten av irinotekans moderssubstans och förväntas uppträda oftare hos patienter med höga irinotekandoser.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med astma. Till patienter som drabbats av ett akut och svårt kolinergiskt syndrom rekommenderas atropinsulfat profylaktiskt vid påföljande doser av Irinotecan Fresenius Kabi.

Sjukdomar i andningsorgan

En mindre vanlig biverkan av irinotekanbehandling är interstitiell lungsjukdom, påvisbar i form av lunginfiltration. Interstitiell lungsjukdom kan få dödlig utgång. Riskfaktorer som möjligen kan associeras

med utvecklingen av interstitiell lungsjukdom inkluderar användning av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling samt kolonistimulerande faktorer. Patienter med riskfaktorer ska följas noga med avseende på respiratoriska symtom före och under irinotekanbehandling.

Extravasering

Även om irinotekan inte är känt för att orsaka blåsbildning ska försiktighet iaktas för att undvika extravasering och injektionsstället bör övervakas noga för symtom på inflammation. Om extravasering skulle uppstå rekommenderas sköljning av hudområdet och nedkylning med is.

Äldre patienter

Eftersom nedsatt organfunktion, framför allt leverfunktion, är vanligare hos äldre patienter bör försiktighet iaktas vid val av dos av Irinotecan Fresenius Kabi till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller patienter med tarmobstruktion

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

Nedsatt njurfunktion

Förhöjningar av serumkreatinin eller blodurea har observerats. Det har förekommit fall av akut njursvikt. Dessa händelser berodde i allmänhet på infektionskomplikationer eller uttorkning i samband med illamående, kräkningar eller diarré. Sällsynta fall av nedsatt njurfunktion på grund av tumörlyssyndrom har också rapporterats.

Strålningsterapi

Patienter som tidigare har fått strålbehandling mot bäcken eller buk löper ökad risk för myelosuppression efter administrering av irinotekan. Läkare ska iaktta försiktighet vid behandling av patienter som tidigare genomgått omfattande strålbehandling (t.ex. strålning mot > 25 % av benmärgen och inom 6 veckor innan behandling med irinotekan påbörjas). Dosjustering kan behövas i den här populationen (se avsnitt 4.2).

Hjärtsjukdomar

Efter behandling med irinotekan har myokardischemi observerats, främst hos patienter med underliggande hjärtsjukdom, 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, hypertoni och hyperlipidemi).

Kärlsjukdomar

Irinotecan har i sällsynta fall associerats med tromboemboliska händelser (lungemboli, venös trombos och arteriell tromboemboli) hos patienter med flera riskfaktorer i tillägg till den underliggande tumören.

Övrigt

I sällsynta fall har njursvikt, hypotension eller cirkulationssvikt förekommit hos patienter i samband med dehydrering i anslutning till diarré och/eller kräkningar eller sepsis.

Fertila kvinnor och män måste använda effektiv preventivmetod under behandling och upp till en månad respektive tre månader efter behandling.

Samtidig administration av irinotekan och en stark hämmare (t.ex. ketokonazol) eller inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, apalutamid) av CYP3A4 kan förändra metabolismen av irinotekan och bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller 45 mg sorbitol i varje milliliter koncentrat. Patienter med ärftlig fruktosintolerans (HFI) ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt. Detaljerad anamnes med avseende på symtom på ärftlig fruktosintolerans måste tas av varje patient innan detta läkemedel ges.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

Johannesört: Minskning av plasmanivåer av irinotekans aktiva metabolit SN-38. I en liten farmakokinetisk studie (n=5), i vilken 350 mg/m² av irinotekan administrerades samtidigt med 900 mg johannesört (*Hypericum perforatum*), sågs en 42-procentig minskning i plasmakoncentrationer av irinotekans aktiva metabolit SN-38. Därmed bör johannesört inte administreras tillsammans med irinotekan.

Levande försvagade vacciner (till exempel vaccin mot gula febern): Risk för generaliserad reaktion mot vacciner, möjligen dödlig. Samtidig användning är kontraindicerat under behandling med irinotekan och i ytterligare 6 månader efter behandlingens slut. Avdödat eller inaktiverat vaccin kan ges, men responsen på dessa vacciner kan bli försvagad.

Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)

Samtidig behandling med irinotekan och potenta hämmare eller inducerare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) kan ändra irinotekans metabolism och bör undvikas (se avsnitt 4.4.):

Potenta CYP3A4- och/eller UGT1A1-inducerare (t ex rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, eller apalutamid):

Risk för minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid och minskade farmakodynamiska effekter. Flera studier har visat att samtidig behandling med CYP3A4-inducerande kramplösande läkemedel orsakar minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid och minskade farmakodynamiska effekter. Effekten av sådana kramplösande läkemedel sågs genom en minskning i AUC med 50 % eller mer för SN-38 och SN-38G. Utöver induktion av CYP3A4-enzymen kan även ökad glukuronidering och ökad gallutsöndring spela en roll för den minskade exponeringen av irinotekan och dess metaboliter. Dessutom med fenytoin: Risk för förvärrade kramper beroende på minskning av fenytoins absorption från mag-tarmkanalen, orsakat av cytotoxiska läkemedel.

Potenta CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, proteashämmare, klaritromycin, erytromycin, telitromycin):

En studie visade att samtidig administrering med ketokonazol resulterade i en AUC-minskning på 87 % för aminopentansyra (APC) och en AUC-ökning på 109 % för SN-38 jämfört med när irinotekan gavs ensamt.

UGT1A1-hämmare (t ex ataznavir, ketokonazol, regorafenib)

Risk för ökad systemisk exponering för irinotekans aktiva metabolit SN-38. Läkare bör ta detta i beaktande om kombinationen inte kan undvikas.

Andra CYP3A4-hämmare (t ex krizotinib, idelalisib)

Risk för ökad irinotekantoxicitet på grund av minskad metabolism av irinotekan orsakad av krizotinib eller idelalisib.

Försiktighet vid användning

Vitamin K-antagonister: Ökad risk för blödning och trombotiska händelser vid tumörsjukdom. Om behandling med vitamin K-antagonister behövs krävs tätare övervakning av INR (International Normalised Ratio).

Samtidig användning som bör beaktas

Immunsuppressiva läkemedel: (t ex ciklosporin, takrolimus): Ökad immunsupprimering med risk för lymfoproliferation

Neuromuskulära blockerare: Interaktion mellan irinotekan och neuromuskulära blockerare kan inte uteslutas, eftersom irinotekan motverkar kolinesteras-aktivitet. Läkemedel som motverkar kolinesteras-aktivitet kan förlänga suxametoniums neuromuskulärt blockerande effekt, och motverka icke-depolariserande läkemedels neuromuskulära blockad.

Andra kombinationer

5-fluorouracil/folinsyra: Administrering tillsammans med 5-fluorouracil eller folinsyra i kombinationsbehandling påverkar inte irinotekans farmakokinetik.

Bevacizumab: Resultat från en interaktionsstudie visade att bevacizumab inte har någon signifikant effekt på irinotekans farmakokinetik eller dess aktiva metabolit SN-38. Det utesluter dock inte en ökad toxicitet orsakad av deras farmakologiska egenskaper.

Cetuximab: Det finns inga bevis för att irinotekans säkerhetsprofil skulle påverkas av cetuximab eller vice versa.

Antineoplastiska läkemedel (inklusive flucytosin som är en prodrug till 5-fluorouracil). Biverkningar av irinotekan, till exempel myelosuppression, kan förvärras av andra antineoplastiska läkemedel som har en liknande biverkningsprofil.

4.6 Graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor och män skall använda effektiv preventivmetod under och upp till 1 och respektive 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av irinotekan i gravida kvinnor. Irinotekan har visats vara embryotoxiskt och teratogent hos djur. Baserat på resultat från djurstudier och irinotekans verkningsmekanism ska irinotekan därför inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

¹⁴C-irinotekan har detekterats i mjölk hos digivande råttor. Det är inte känt om irinotekan utsöndras i human bröstmjölk. På grund av risken för biverkningar hos ammande spädbarn måste amning avbrytas under den tid behandling med irinotekan pågår (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga data på irinotekans effekt på fertiliteten hos människor. Hos djur har irinotekan visat ha en negativ effekt på fertiliteten hos avkomman (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Irinotekan har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör varnas för att yrsel eller synrubbingar kan inträffa under 24 timmar efter infusion av Irinotecan Fresenius Kabi och tillrådas att inte köra bil eller använda maskiner om dessa symptom uppträder.

4.8 Biverkningar

KLINISKA STUDIER

Biverkningsdata har i stor omfattning hämtats från studier av metastaserande kolorektalcancer och frekvenserna presenteras nedan. Biverkningar för andra indikationer förväntas likna de för kolorektalcancer.

De vanligaste ($\geq 1/10$) dosbegränsande biverkningarna av irinotekan är fördröjd diarré (uppträder mer än 24 timmar efter administrering) och förändringar i blodbildningen inklusive neutropeni, anemi och trombocytopeni.

Neutropeni är en dosbegränsande toxisk effekt. Neutropeni var reversibel och inte kumulativ, mediantiden till nadir var 8 dagar både vid monoterapi och vid kombinationsbehandling.

Övergående svårt akut kolinerget syndrom var mycket vanligt.

Huvudsymtomen definierades som tidig diarré och andra olika symptom som buksmärta, svettning, mios och ökad salivering som uppkom under infusionen eller under de första 24 timmarna efter infusion av irinotekan. Dessa symptom upphör efter atropinbehandling (se avsnitt 4.4).

MONOTERAPI

Följande biverkningar som bedöms ha möjligt eller troligt samband med administrering av irinotekan har rapporterats hos 765 patienter med den rekommenderade dosen 350 mg/m^2 som monoterapi. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$).

Biverkningar rapporterade med irinotekan som monoterapi (350 mg/m^2 var 3:e vecka)		
MedDRA organsystem	Frekvens	Före dragen term (Preferred Term)
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni
	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Trombocytopeni
	Vanliga	Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Kolinerget syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Mycket vanliga	Kräkningar
	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation
	Mycket vanliga	Pyrex
	Mycket vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinin
	Vanliga	Förhöjda transaminaser (ALAT och ASAT)
	Vanliga	Förhöjt bilirubin i blod
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet

Beskrivning av utvalda biverkningar (monoterapi)

Svår diarré observerades hos 20 % av patienter som följt anvisningarna för hantering av diarré. Svår diarré förekom i 14 % av de utvärderingsbara cyklerna. Mediantiden innan den första flytande avföringen uppträdde var 5 dagar efter infusion med irinotekan.

Illamående och kräkningar var svåra hos cirka 10 % av patienterna som behandlades med antiemetika.

Förstoppning observerades hos färre än 10 % av patienterna.

Neutropeni observerades hos 78,7 % av patienterna och var svår (neutrofilantal < 500 celler/mm³) hos 22,6 % av patienterna. I 18 % av de utvärderingsbara cyklerna var neutrofilantalet under 1 000 celler/mm³ och i 7,6 % av cyklerna var neutrofilantalet < 500 celler/mm³.

Fullständig återhämtning av neutrofilantal hade vanligtvis skett vid dag 22.

Febril neutropeni rapporterades hos 6,2 % av patienterna och i 1,7 % av cyklerna.

Infektioner inträffade hos cirka 10,3 % av patienterna (2,5 % av cyklerna) och var förknippade med svår neutropeni hos cirka 5,3 % av patienterna (1,1 % av cyklerna) och resulterade i 2 dödsfall.

Anemi rapporterades hos cirka 58,7 % av patienterna (8 % med en hemoglobinkoncentration <80 g/l och 0,9 % med en hemoglobinkoncentration <6,5 g/l).

Trombocytopeni (< 100 000 celler/mm³) rapporterades hos 7,4 % av patienterna och i 1,8 % av cyklerna med trombocytantal ≤50 000 celler/mm³ hos 0,9 % av patienterna och i 0,2 % av cyklerna.

Nästan alla patienter hade återhämtat sig vid dag 22.

Akut kolinergt syndrom

Övergående svårt akut kolinergt syndrom observerades hos 9 % av patienterna som behandlades med monoterapi.

Asteni var svår hos mindre än 10 % av patienterna som fick monoterapi. Orsakssambandet med irinotekan är inte helt fastställt.

Feber utan infektion och utan samtidig svår neutropeni förekom hos 12 % av patienterna som fick monoterapi.

Laboratorieprover

Övergående lätt till måttlig ökning av serumnivåer av antingen transaminaser, alkaliskt fosfatase eller bilirubin observerades hos 9,2 %, 8,1 % respektive 1,8 % av patienterna utan progredierande levermetastaser.

Övergående lätt till måttlig ökning av serumnivåerna av kreatinin observerades hos 7,3 % av patienterna.

KOMBINATIONSBEHANDLING

Biverkningar specificerade i detta avsnitt avser irinotekan.

Det finns inga belegg 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. akneliknande utslag hos 88 % av patienterna). För information om biverkningar av irinotekan i kombination med cetuximab hänvisas till respektive produktresumé.

Biverkningar rapporterades hos patienter som behandlats med kapecitabin i kombination med irinotekan utöver de som har observerats vid monoterapi med kapecitabin eller som har observerats med högre frekvens jämfört med monoterapi med kapecitabin inkluderar: *mycket vanliga, samtliga svårighetsgrader*: trombos/emboli; *vanliga, samtliga svårighetsgrader*: överkänslighet, hjärtischemi/hjärtinfarkt; *vanliga (svårighetsgrad 3 och 4)*: febril neutropeni. För fullständig information om biverkningar av kapecitabin, se produktresumén för kapecitabin.

Biverkningar av svårighetsgrad 3 och 4 rapporterades hos patienter som behandlats med kapecitabin i kombination med irinotekan och bevacizumab utöver de som observerats vid monoterapi med kapecitabin

eller med en högre frekvens jämfört med kapecitabin som monoterapi inkluderar: *vanliga, svårighetsgrad 3 och 4*: neutropeni, trombos/emboli, hypertoni och hjärtischemi/hjärtinfarkt. För fullständig information om biverkningar av kapecitabin och bevacizumab, se respektive produktresumé.

Hypertoni av grad 3 var den huvudsakliga signifikanta risken vid tillägget av bevacizumab till bolus av irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra. Dessutom sågs en liten ökning av kemoterapibiverkningar av grad 3 eller 4 för diarré och leukopeni med den här regimen jämfört med patienter som fick bolus med irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra ensamt. För övrig information om biverkningar i kombination med bevacizumab, se produktresumén för bevacizumab.

Irinotekan har studerats i kombination med 5-fluorouracil och folinsyra för metastaserande kolorektalcancer.

Säkerhetsdata för biverkningar från kliniska studier har visat mycket vanliga biverkningar av NCI grad 3 eller 4 som eventuellt eller sannolikt är relaterade till behandlingen i MedDRA-organsystemen för blodet och lymfsystemet, magtarmkanalen samt hud och subkutan vävnad.

Följande biverkningar som bedöms ha ett möjligt eller troligt samband med administrering av irinotekan har rapporterats av 145 patienter behandlade med irinotekan i kombination med 5-fluorouracil och folinsyra varannan vecka vid den rekommenderade dosen 180 mg/m².

Biverkningar rapporterade med irinotekan i kombinationsbehandling (180 mg/m² varannan vecka)		
MedDRA organsystem	Frekvens	Före dragen term (Preferred Term)
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni
	Mycket vanliga	Neutropeni
	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Kolinergt syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Mycket vanliga	Kräkningar
	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation
	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Pyrexia
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser (ALAT och ASAT)
	Mycket vanliga	Förhöjt bilirubin i blod
	Mycket vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat i blod

Beskrivning av utvalda biverkningar (kombinationsbehandling)

Svår diarré observerades hos 13,1 % av patienterna som följt rekommendationerna för behandling av diarré. 3,9 % av de utvärderingsbara cyklerna åtföljdes av svår diarré.

En lägre incidens av svårt **illamående och kräkningar** observerades (2,1 % respektive 2,8 % av patienterna).

Förstoppning relaterat till irinotekan och/eller loperamid har observerats hos 3,4 % av patienterna.

Neutropeni observerades hos 82,5 % av patienterna och var svår (neutrofilantal < 500 celler/mm³) hos 9,8 % av patienterna. Neutrofilantal < 1 000 celler/mm³ har observerats i 67,3% av de utvärderingsbara cyklerna inklusive 2,7 % med neutrofilantal < 500 celler/mm³. Fullständig återhämtning av neutrofilantal hade i regel skett inom 7-8 dagar.

Febril neutropeni rapporterades hos 3,4 % av patienterna och i 0,9 % av cyklerna.

Infektioner uppkom hos ungefär 2 % av patienterna (0,5 % av cyklerna) och var förknippade med svår neutropeni hos ca 2,1 % av patienterna (0,5 % av cyklerna) och resulterade i 1 dödsfall.

Anemi rapporterades hos 97,2 % av patienterna (2,1 % med hemoglobin < 80 g/l).

Trombocytopeni (< 100 000 celler/mm³) observerades hos 32,6 % av patienterna och i 21,8 % av cyklerna. Svår trombocytopeni (≤50 000 celler/mm³) har inte observerats.

Akut kolinergt syndrom

Övergående svårt akut kolinergt syndrom observerades hos 1,4 % av patienterna som fick kombinationsbehandling.

Asteni var svår hos 6,2 % av patienterna som fick kombinationsbehandling. Orsakssambandet med irinotekan har inte klarlagts fullständigt.

Feber utan infektion och utan samtidig svår neutropeni förekom hos 6,2 % av patienterna som fick kombinationsterapi.

Laborarietester

Övergående förhöjningar av serumnivåer (grad 1 och 2) av ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat eller bilirubin observerades hos 15 %, 11 %, 11 % respektive 10 % av patienterna utan progredierande levermetastaser. Övergående förhöjningar av serumnivåer av grad 3 observerades hos 0 %, 0 %, 0 % respektive 1 % av patienterna. Ingen förhöjning av grad 4 observerades.

Ökningar av amylas och/eller lipas rapporterades i mycket sällsynta fall.

Sällsynta fall av hypokalemi och hyponatremi, oftast i samband med diarré och kräkningar, har rapporterats.

ANDRA BIVERKNINGAR SOM RAPPORTERATS I KLINISKA STUDIER MED VECKOVIS DOSERING AV IRINOTEKAN

Följande ytterligare läkemedelsrelaterade händelser har rapporterats i kliniska studier med irinotekan: smärta, sepsis, anorektal sjukdom, gastrointestinal candidainfektion, hypomagnesemi, utslag, hudsymtom, gångstörning, förvirring, huvudvärk, synkope, ansikts- och halsrodnad, bradykardi, urinvägsinfektion, bröstsmärta, förhöjt gammaglutamyltranspeptidas, extravasering och tumörlyssyndrom, kardiovaskulära sjukdomar (angina pectoris, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, myokardischemi, perifer vaskulär sjukdom, vaskulär sjukdom) och tromboemboliska händelser (arteriell trombos, cerebral infarkt, hjärncirkulationsstörning, djup ventrombos, perifer emboli, lungemboli, tromboflebit, trombos och plötslig död). (Se avsnitt 4.4).

UPPFÖLJNING EFTER MARKNADSINTRODUKTION

Frekvenser från uppföljningen efter marknadsintroduktion är inte kända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystem	Före dragen term (Preferred Term)
Infektioner och infestationer	<ul style="list-style-type: none">• Pseudomembranös kolit, varav ett fall har dokumenterats bakteriologiskt (<i>Clostridium difficile</i>)• Sepsis• Svampinfektioner*• Virusinfektioner†

MedDRA organsystem	Före dragen term (Preferred Term)
Blodet och lymfsystemet	• Trombocytopeni med antikroppar mot trombocyter
Immunsystemet	• Överkänslighet • Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	• Dehydrering (på grund av diarré och kräkningar) • Hypovolemi
Centrala och perifera nervsystemet	• Talstörningar, i allmänhet övergående; i vissa fall orsakat av kolinergt syndrom som observerades under eller strax efter infusion av irinotekan • Parestesi • Ofrivilliga muskelsammandragningar
Hjärtat	• Hypertoni (under eller efter infusion) • Hjärtcirkulationssvikt [‡]
Blodkärl	• Hypotoni [‡]
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	• Interstitiell lungsjukdom som visar sig som lunginfiltration är mindre vanlig under irinotekanbehandling; tidiga effekter såsom dyspné har rapporterats (se avsnitt 4.4) • Dyspné (se avsnitt 4.4) • Hicka
Magtarmkanalen	• Tarmobstruktion • Ileus: fall av ileus utan föregående kolit har också rapporterats • Megakolon • Gastrointestinal blödning • Kolit; i vissa fall komplicerades kolit av sårbildning, blödning, ileus, eller infektion. • Tyflit • Ischemisk kolit • Ulcerös kolit • Symtomatisk eller asymtomatisk ökning av pankreasenzym • Tarmperforation
Lever och gallvägar	• Steatohepatit • Fettlever
Hud och subkutan vävnad	• Hudreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	• Kramper
Njurar och urinvägar	• Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt i allmänhet hos patienter som blivit infekterade och/eller hade volymminskning på grund av svår gastrointestinal toxicitet [‡] • Njurinsufficiens [‡]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	• Reaktionen vid infusionsstället
Undersökningar	• Förhöjt amylas • Förhöjt lipas • Hypokalemi • Hyponatremi främst på grund av diarré och kräkningar • Förhöjda transaminaser (ASAT och ALAT) i avsaknad av progressiva levermetastaser har rapporterats mycket sällan.
* t.ex. <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumoni, bronkopulmonell aspergillos, systemisk candida. † t.ex. <i>Herpes zoster</i> , influensa, hepatit B-reakivering, cytomegalvirus-kolit. ‡ I sällsynta fall har njursvikt, hypotoni eller hjärtcirkulationssvikt observerats hos patienter som upplevt	

MedDRA organsystem	Före dragen term (Pre ferred Term)
episoder av dehydrering i samband med diarré och/eller kräkningar, eller sepsis.	

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoseri ng

Symtom

Överdoseri ng upp till ungefär två gånger den rekommenderade terapeutiska dosen har rapporterats, vilket kan ha dödlig utgång. De viktigaste biverkningarna som rapporterades var svår neutropeni och svår diarré.

Behandling

Det finns ingen känd antidot mot irinotekan. Maximalt understödjande behandling bör sättas in för att förebygga uttorkning orsakad av diarré och för att behandla eventuella infektiösa komplikationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Topoisomeras 1 (TOP1) hämmare. ATC-kod: L01CE02.

Verkningsmekanism

Pre kliniska data:

Irinotekan är ett semisyntetiskt derivat av camptothecin. Det är ett medel mot cancer som verkar som specifik hämmare av DNA topoisomeras I. Irinotekan metaboliseras av karboxylesteras i de flesta vävnader till metaboliten SN-38, som har visat sig vara mer aktiv än irinotekan mot renat topoisomeras I och mer cytotoxiskt än irinotekan mot många murina och humana tumörcellslinjer. Hämmningen av DNA topoisomeras I av irinotekan eller SN-38 inducerar enkelsträngbrott på DNA, vilket blockerar DNA-replikationen och är anledningen till cytotoxiciteten. Denna cytotoxiska aktivitet är tidsberoende och specifik för S-fasen.

In vitro känns inte irinotekan och SN-38 igen av P-glykoprotein MDR och 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:

Kombinationsbehandling som första linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer

Kombinationsbehandling med folinsyra och 5-fluorouracil

En fas III-studie genomfördes med 385 tidigare obehandlade patienter med metastaserande kolorektalcancer som behandlades med irinotekan antingen med dosering varannan vecka (se avsnitt 4.2) eller varje vecka. Patienter som behandlades med dosering varannan vecka fick 180 mg/m² irinotekan dag 1 varannan vecka, åtföljt samma dag av folinsyra (200 mg/m² under 2 timmar som intravenös infusion) 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-fluorouracil 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-fluorouracil (2 300 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:

	Kombinationsbehandling (n=198)		Veckovis behandling (n=50)		Behandling varannan vecka (n=148)	
	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotekan + 5FU/FA	5FU/FA
Responshänsyn (%)	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 (mån)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-värde	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Responsduration (median, mån)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-värde	NS		p = 0,043		NS	
Responsduration och stabilisering (median, mån)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-värde	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Tid till terapivikt (median, mån)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-värde	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Medianöverlevnad (mån)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-värde	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU: 5-fluorouracil

FA: folinsyra

NS: ej signifikant

*: Populationsanalys enligt protokollet

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

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

Livskvalitet utvärderades i denna fas III-studie med hjälp av frågeformuläret EORTC QLQ-C30. Tid till definitiv försämring av livskvalitet kom konsekvent senare i de grupper som behandlats med irinotekan. Förbättring av det totala hälsotillståndet/livskvaliteten var något bättre i gruppen som fått irinotekan som kombinationsbehandling, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant. Detta visar att kombinationsbehandling med irinotekan var effektiv utan försämring av livskvaliteten.

I kombinationsbehandling med bevacizumab

En randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad klinisk fas III-studie utvärderade bevacizumab i kombination med irinotekan/5FU/FA som första linjens behandling vid metastaserande kolorektalcancer (studie AVF2107g). Tillägg av bevacizumab till kombinationen irinotekan/5FU/FA resulterade i en statistiskt signifikant ökning av total överlevnad. Den kliniska fördelen mätt som total överlevnad noterades i alla fördefinierade undergrupper av patienter, inkluderande 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.

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotekan/5FU/FA + placebo	Arm 2 Irinotekan/5FU/FA + Avastin ^a
Antal patienter	411	402
Total 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		
Mediantid (månader)	6,2	10,6
Hazard ratio		0,54
p-värde		< 0,0001
Total responsfrekvens		
Frekvens (%)	34,8	44,8
95 % konfidensintervall	30,2–39,6	39,9–49,8
p-värde		0,0036
Responsduration		
Mediantid (månader)	7,1	10,4
25–75 percentil (månader)	4,7–11,8	6,7–15,0

^a 5 mg/kg varannan vecka.

^b Relativt till kontrollarmen

Kombinationsbehandling 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 (5FU/FA) (599 patienter) med motsvarande behandling med 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 5FU/FA

ORR = objektiv svarsfrekvens (patienter med komplett respons eller partiell respons)

PFS = progression-free survival time (progressionsfri överlevnad)

Kombinationsbehandling med kapecitabin

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

Data från en interimanalys från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas II studie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av kapecitabin vid en startdos av 800 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. Etthundrafemtio (115) patienter randomiserades till behandling med kapecitabin kombinerat med irinotekan (XELIRI) och bevacizumab: kapecitabin (800 mg/m² två gånger dagligen i 2 veckor följt av en 7-dagars viloperiod), irinotekan (200 mg/m² 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 kapecitabin kombinerat med oxaliplatin plus bevacizumab: kapecitabin (1000 mg/m² två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2 timmars infusion på dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg 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 partiell respons) var 45 % (XELOX plus bevacizumab) jämfört med 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

Monoterapi som andra linjens behandling av metastaserande kolorektalcancer

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

	Fas III
--	---------

	Irinotekan jämfört med understödjande behandling			Irinotekan jämfört med 5FU		
	Irinotekan n=183	Understödjande behandling n=90	p-värde	Irinotekan n=127	5FU n=129	p-värde
Progressionsfri överlevnad vid 6 månader (%)	-	-		33,5*	26,7	0,03
Överlevnad vid 12 månader (%)	36,2*	13,8	0,0001	44,8*	32,4	0,0351
Medianöverlevnad (månader)	9,2*	6,5	0,0001	10,8*	8,5	0,0351

* statistiskt signifikant skillnad

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 progression var 18 veckor.

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

Kombinationsbehandling 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 \geq 80.

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

IMCL CP02-9923: Denna öppna studie med en arm undersökte kombinationsterapi hos 138 patienter. Effektdata från dessa studier sammanfattas i tabellen nedan:

Studie	n	ORR		DCR		PFS (mån)		OS (mån)	
		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= objektiv respons (patienter med komplett respons eller partiell respons)

OS= total överlevnad

PFS= progressionsfri överlevnad

Effekten var bättre med kombinationsterapi med cetuximab och irinotekan 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, $p=0,48$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter avslutad infusion av den rekommenderade dosen 350 mg/m² var de maximala plasmakoncentrationerna i genomsnitt 7,7 mikrog/ml för irinotekan och 56 ng/ml för SN-38, och genomsnittligt AUC var 34 mikrog*h/ml för irinotekan och 451 ng*h/ml för SN-38. Generellt sågs stor interindividuell variabilitet i farmakokinetiska parametrar för SN-38.

Distribution

I en fas I studie med 60 patienter, där en irinotekandos om 100–750 mg/m² gavs som intravenös infusion under 30 minuter var tredje vecka, var distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) 157 liter/m².

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

Metabolism

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 feces främst via gallan och 22 % via urinen.

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

- Hydrolys med karboxylesteras till den aktiva metabioliten SN-38, vilken elimineras främst via glukuronidering och vidare med biliär och renal utsöndring (mindre än 0,5 % av irinotekandosens). SN-38-glukuroniden hydrolyseras troligen sedan i tarmen.
- Cytokrom P450 3A-beroende oxidationer som resulterar i öppnandet av den yttersta piperidinringen och bildning av APC (aminopentansyraderivat) och NPC (primära aminderivat) (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.

Elimination

I en fas I studie med 60 patienter, där dosen 100 till 750 mg/m² av irinotekan gavs som intravenös infusion under 30 minuter var tredje vecka, visade irinotekan en eliminationsprofil som antingen var bifasisk eller trifasisk. Medelvärde för clearance i plasma var 15 l/h/m². Medelvärde 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.

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 irinotekandos på 200 mg/m² till en exponering som är jämförbar med 350 mg/m² hos cancerpatienter med normala levervärden.

Linjäritet/icke-linjäritet

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes för irinotekan i 148 patienter med metastaserande kolorektalcancer, som behandlats med olika regimer och olika doser i fas II studier. De farmakokinetiska parametrarna som uppskattades med en trekompartimentmodell liknade de som observerats i fas I studier. Samtliga studier visar att exponeringen av irinotekan (CPT-11) och SN-38 ökar proportionellt med den administrerade dosen av CPT-11. Farmakokinetiken är oberoende av antal tidigare behandlingscykler och av administrationsschemat.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Intensiteten av de huvudsakliga toxiciteterna som ses med irinotekan (t.ex. leukoneutropeni och diarré) är relaterade till exponeringen (AUC) för moderssubstanten och för metaboliten SN-38. Signifikant korrelation observerades mellan hematologisk toxicitet (minskning av vita blodkroppar och neutrofiler vid nadir) eller diarréintensitet och AUC-värden för både irinotekan och metaboliten SN-38 vid monoterapi med irinotekan.

Patienter med nedsatt UGT1A1-aktivitet:

Uridindifosfat-glukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1) är ett enzym involverat i den metaboliska inaktiveringen av SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan, till inaktiv SN-38-glukuronid (SN-38G). UGT1A1-genen är mycket polymorf, vilket resulterar i varierande metabolisk kapacitet mellan individer. De mest välkända genetiska varianterna av UGT1A1 är UGT1A1*28 och UGT1A1*6. Dessa varianter och andra medfödda brister i UGT1A1-uttryck (såsom Gilberts och Crigler-Najjars syndrom) är förknippade med minskad aktivitet hos detta enzym.

Patienter som är långsamma UGT1A1-metaboliserare (t.ex. patienter som är homozygota för UGT1A1*28- eller UGT1A1*6-varianter) löper ökad risk för svåra biverkningar såsom neutropeni och diarré efter administrering av irinotekan, till följd av ackumulering av SN-38. Data från flera metaanalyser visar att risken är högre för patienter som får irinotekandoser > 180 mg/m² (se avsnitt 4.4).

UGT1A1-genotypning kan användas för att identifiera patienter som löper ökad risk för svår neutropeni och diarré. Andelen personer som är homozygota för UGT1A1*28 är 8–20 % i den europeiska, afrikanska och latinamerikanska populationen samt i populationen från Mellanöstern. *6-varianten förekommer knappt alls i dessa populationer. I den östasiatiska populationen är förekomsten av *28/*28, *6/*28 och *6/*6 cirka 1–4 %, 3–8 % respektive 2–6 %. I den central- och sydasiatiska populationen är förekomsten av *28/*28, *6/*28 och *6/*6 cirka 17 %, 4 % respektive 0,2 %.

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 av irinotekan har genomförts på mus, råttor och hund. De viktigaste toxiska effekterna sågs i de blodbildande och lymfatiske systemen. Hos 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 effekterna reversibla.

Reproduktion

Vid doser lägre än den terapeutiska dosen för människa var irinotekan teratogent hos råttor och kaniner. Råttungar vars moder hade behandlats med irinotekan och som hade yttre avvikelser uppvisade nedsatt fertilitet. Detta sågs inte hos morfologiskt normala ungar. Hos dräktiga råttor sågs en minskning av placentans vikt och hos avkomman en minskad livsduglighet hos foster och en ökning av beteendestörningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E 420)

Mjölksyra

Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

Detta läkemedel får ej blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år (oöppnad injektionsflaska)

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet har visats i 24 timmar under 25 °C eller 48 timmar vid 2–8 °C och i skydd mot ljus.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör infusionslösningen användas omedelbart. Om infusionslösningen inte används omedelbart är förvaringstiderna och förvaringsbetingelserna på användarens ansvar, och ska normalt inte överskrida 24 timmar i 2–8 °C, om inte beredningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska innehållande 40 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat per 2 ml: en 6 ml gyllenbrun injektionsflaska av typ I-glas.

Grå 20 mm elastomerpropp och 20 mm aluminiumförsegling (flip-off)

Förpackningen innehåller 1 injektionsflaska.

Injektionsflaska innehållande 100 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat per 5 ml: en 6 ml gyllenbrun injektionsflaska av typ I-glas.

Grå 20 mm elastomerpropp och 20 mm aluminiumförsegling (flip-off)

Förpackningen innehåller 1 injektionsflaska.

Injektionsflaska innehållande 300 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat per 15 ml: en 20 ml gyllenbrun injektionsflaska av typ I-glas.

Grå 20 mm elastomerpropp och 20 mm aluminiumförsegling (flip-off)

Förpackningen innehåller 1 injektionsflaska.

Injektionsflaska innehållande 500 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat per 25 ml: en 30 ml gyllenbrun injektionsflaska av typ I-glas.

Grå 20 mm elastomerpropp och 20 mm aluminiumförsegling (flip-off)

Förpackningen innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

Endast för engångsbruk. Liksom all cytostatika ska irinotekan beredas och hanteras med försiktighet. Skyddsglasögon, munskydd och skyddshandskar måste användas. Spädning ska utföras under aseptiska förhållanden av utbildad personal i särskilt avsett utrymme. Försiktighetsåtgärder ska iakttas för att undvika kontakt med hud och slemhinnor.

Skölj omedelbart och noggrant med tvål och vatten om Irinotecan Fresenius Kabi-lösning eller infusionslösning kommer i kontakt med huden. Skölj omedelbart med vatten om Irinotecan Fresenius Kabi-lösning eller infusionslösning kommer i kontakt med slemhinnor.

Beredning av intravenös infusion

Liksom andra injicerbara läkemedel ska Irinotecan Fresenius Kabi beredas aseptiskt (se avsnitt 6.3).

Spädning

Irinotecan Fresenius Kabi koncentrat till infusionsvätska, lösning är avsedd för intravenös infusion endast efter spädning. Innan administrering späds preparatet med rekommenderade lösningar, antingen 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning eller 5 % (50 mg/ml) glukoslösning. Den mängd Irinotecan Fresenius Kabi koncentrat till infusionsvätska som behövs dras aseptiskt upp från injektionsflaskan med en kalibrerad spruta och injiceras in i en 250 ml infusionspåse eller flaska. Infusionslösningen blandas noga genom att rotera för hand.

Den färdigberedda lösningen är klar, färglös eller ljusgul och fri från synliga partiklar.

Om någon fällning observeras i injektionsflaskan eller i infusionslösningen efter spädning ska produkten kasseras enligt gällande anvisningar för destruktion cytostatika.

Säkerhetsinstruktioner för beredning

1. Dragskåp ska användas, liksom skyddshandskar och skyddsrock. Om det inte finns något dragskåp tillgängligt ska även munskydd och skyddsglasögon användas.
2. Öppnade förpackningar, såsom injektionsflaskor och infusionsflaskor, använda nålar, sprutor, katetrar, slangar samt avfall av cytostatika är skadligt avfall och ska hanteras enligt gällande anvisningar för hantering av riskavfall.
3. Följ nedanstående instruktioner vid spill:
 - Skyddskläder ska användas.
 - Krossat glas samlas ihop och slängs i behållare för riskavfall.
 - Kontaminerade ytor tvättas noggrant med rikligt med kallt vatten.
 - De tvättade ytorna ska därefter torkas noggrant och det som används att torka med slängs därefter i riskavfall.
4. Om Irinotecan Fresenius Kabi har kommit i kontakt med hud ska huden först sköljas med rinnande vatten och därefter tvättas med tvål och vatten. Vid kontakt med slemhinna, skölj noggrant med vatten. Om du upplever några besvär, kontakta läkare.
5. Om Irinotecan Fresenius Kabi kommer i kontakt med ögon, skölj noggrant med rikligt med vatten. Kontakta omedelbart ögonspecialist.

Kassering

Allt material som används vid spädning, administrering eller på annat sätt kommer i kontakt med irinotekan ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
Rapsgatan 7
75174 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23899

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

26.2.2010/16.3.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.5.2022