

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irinotecan medac 20 mg/ml, Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

*Sorbitoli (E420)*

Tämä lääkevalmiste sisältää 45 mg sorbitolia per ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas keltainen liuos.

pH 3,0 – 3,8

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Irinotecan medac on tarkoitettu pitkälle edenneen kolorektaalisyövän hoitoon:

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

Irinotecan medacin ja setuksimabin yhdistelmää käytetään epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ja villityypin KRAS-geeniä ilmentävän metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon silloin, kun potilas ei ole saanut aiempaa hoitoa metastasoituneeseen tautiin tai irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

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

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

*Suositusannos:*

#### Yksilääkehoidossa (aikaisemmin hoitoa saaneille potilaille)

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

#### Monilääkehoidossa (aikaisemmin hoitamattomille potilaille)

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

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

Samanaikaisesti annettavan setuksimabin annostuksessa ja antotavassa on noudatettava kyseisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedon ohjeita.

Normaalisti käytetään samaa irinotekaaniannosta kuin aiemman irinotekaania sisältäneen hoito-ohjelman viimeisten hoitosyklien aikana. Irinotekaania 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.

*Annoksen muuttaminen:*

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

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

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

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

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

Annetaan valmistetta yhdessä kapesitabiinin kanssa vähintään 65-vuotiaille potilaille kapesitabiinin aloitusannosta on suositeltavaa pienentää annokseen 800 mg/m<sup>2</sup> kahdesti vuorokaudessa kapesitabiinin

valmisteyhteenvedon mukaisesti. Katso kapasitabiinin valmisteyhteenvedosta myös monilääkehoidon annosmuutoksia koskevat suositukset.

*Hoidon kesto:*

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

*Erityispotilasryhmät:*

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

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

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

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

#### Iäkkäät potilaat

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

#### Pediatriset potilaat

Irinotekaanin 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.
- Imetys (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Bilirubiiniarvot yli kolminkertaiset normaalin ylärajaan nähden (ks. kohta 4.4).

- Vakava luuytimen vajaatoiminta.
- WHO-toimintakykyluokka > 2.
- Mäkikuisman samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)
- Elävät heikennetyt rokotteet (ks. kohta 4.5)

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Kun irinotekaania käytetään yksilääkehoitona, se usein määrätään annettavaksi kolmen viikon välein. Viikoittaista annosohjelmaa (ks. kohta 5) voidaan kuitenkin harkita potilaille, jotka saattavat tarvita tiiviimpää seurantaa tai joilla vakavan neutropenian riski on erityisen suuri.

##### Viivästynyt ripuli

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

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

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

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

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

Seuraavissa tapauksissa suositellaan ripulin ilmaantuessa antibiootihoidon lisäksi sairaalahoitoa:

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

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

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

### Hematologia

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

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

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

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

### UGT1A1-entsyymin vähentynyt aktiivisuus

Hitaila UGT1A1-metaboloijilla, kuten Gilbertin oireyhtymää (esim. homotsygoottinen varianttien UGT1A1\*28 tai UGT1A1\*6 suhteen) sairastavilla potilailla, on suurentunut vakavan neutropenian ja ripulin riski irinotekaanihoidon jälkeen. Tämä riski kasvaa irinotekaaniannosmäärän mukaan.

Vaikka tarkkaa aloitusannostuksen pienentämisen tarvetta ei tiedetä, irinotekaanihoidon aloitusannoksen pienentämistä tulee harkita hitailla UGT1A1-metaboloijilla, erityisesti potilailla, joille annettavat annokset ovat  $> 180$  mg/ $\text{m}^2$  tai joilla on heikentynyt terveydentila. Tässä potilasryhmässä on huomioitava soveltuvien hoitosuosituksen annossuositukset. Seuraavia annoksia voidaan suurentaa sen mukaan, kuinka potilas sietää hoidon.

UGT1A1-genotyypitystä voidaan käyttää niiden potilaiden tunnistamiseen, joilla on suurentunut vakavan neutropenian ja ripulin riski. Ennen hoitoa tehtävän genotyypityksen kliinisestä hyödystä ei kuitenkaan ole varmuutta, koska UGT1A1-geenin polymorfia ei selitä kaikkea irinotekaanihoidosta aiheutuvaa toksisuutta (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Maksan toimintakokeet on tehtävä aloitusilanteessa sekä ennen kutakin hoitokertaa.

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

## Pahoinvointi ja oksentelu

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

## Akuutti kolinerginen oireyhtymä

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

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

## Hengityshäiriöt

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

## Ekstravasaatio

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

## Iäkkäät potilaat

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

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

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

## Munuaisten toiminta

Seerumin kreatiniini- tai veren ureatyyppipitoisuuksien on havaittu kasvaneen. Joissakin tapauksissa on ilmennyt munuaisten akuuttia vajaatoimintaa. Näiden tapahtumien on yleensä ajateltu johtuvan infektiokomplikaatioista tai pahoinvointiin, oksenteluun tai ripuliin liittyvästä kuivumisesta. Harvinaisissa tapauksissa on raportoitu myös tuumorilyysioireyhtymästä johtuvaa munuaisten toimintahäiriötä.

## Sädehoito

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

## Sydänhäiriöt

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

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

## Verisuonihäiriöt

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

## Muut

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

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

## Ehkäisy naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi/ miehillä

Genotoksisuuden mahdollisuuden takia naispotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, on ohjeistettava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen irinotekaaniannoksen jälkeen.

Genotoksisuuden mahdollisuuden takia miespotilaita, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on ohjeistettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen irinotekaaniannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

## Imetus

**Koska hoito saattaa aiheuttaa imettävälle lapselle haittavaikutuksia, rintaruokinta on lopetettava irinotekaanihoidon ajaksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).**

## Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia (ks. kohta 2). Sorbitoli on fruktoosin lähde. Potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), ei saa antaa tätä lääkevalmistetta, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Vauvoilla ja pienillä lapsilla (alle 2-vuotiaat) ei vielä välttämättä ole diagnosoitu perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia (HFI). Laskimoon annettavat lääkevalmisteet (sorbitolia/fruktoosia sisältävät) saattavat olla hengenvaarallisia ja niiden käyttö on vasta-aiheista tässä väestöryhmässä, paitsi tilanteissa joissa lääkevalmisteen käytölle on ehdoton kliininen tarve eikä muita vaihtoehtoja ei ole saatavilla.

Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on selvitettävä ennen tämän lääkevalmisteen antoa.

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

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

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

**Elävät heikennetyt rokotteet (esim. keltakuumerokote):** Mahdollisesti kuolemaan johtavan yleistyneen reaktion riski rokotteista johtuen. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista irinotekaa hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan solunsalpaajahoidon päättymisen jälkeen. Tapettuja tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisiin rokotteisiin voi olla tavanomaista heikompi.

### Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

Irinotekaanin ja sytokromi P4503A4:n (CYP3A4) indusoijan samanaikainen käyttö voi muuttaa irinotekaanin metaboliaa, joten sitä pitää välttää (ks. kohta 4.4):

**Voimakkaat CYP3A4:ää ja/tai UGT1A1:tä indusoivat lääkevalmisteet:** (esim. rifampisiini, karbamatsapiini, fenobarbitaali, fenytoiini tai apalutamidi)

Pienentyneen irinotekaanin-, SN-38- ja SN-38:n glukuronidation sekä heikentyneiden farmakodynaamisten vaikutusten riski. Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että CYP3A4:tä indusoivien antikonvulsivien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö pienentää altistusta irinotekaanille, SN-38:lle ja SN-38:n glukuronidille ja heikentää farmakodynaamisia vaikutuksia. Tällaisten antikonvulsivien lääkevalmisteiden vaikutukset näkyivät SN-38:n ja SN-38G:n AUC-arvojen pienenemisenä vähintään puoleen. Sytokromi P450 3A4 -entsyymien induktion lisäksi glukuronidation ja sapenerityksen lisääntyminen saattaa vähentää altistusta irinotekaanille ja sen metaboliiteille. Lisäksi fenytoiini: Kouristusten riski voi suurentua, sillä sytoksiset lääkeaineet voivat heikentää fenytoiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta.

**Voimakkaat CYP3A4:n estäjät:** (esim. ketokonatsoli, itraakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, proteaasinestäjät, klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini)

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

**UGT1A1:n estäjät:** (esim. atatsanaviiri, ketokonatsoli, regorafeniibi)

Voi suurentaa systeemistä altistusta irinotekaanin aktiiviselle metaboliitille, SN-38:lle. Lääkärin on otettava tämä huomioon, mikäli lääkeyhdistelmän käyttö on välttämätöntä.

**Muut CYP3A4:n estäjät:** (esim. kritsotiniibi, idelalisibi)

Irinotekaanin toksisuuden lisääntymisen riski, mikä on seurausta kritsotiniibin 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 tarpeen, INR (International Normalised Ratio) -arvoa on seurattava tiheämmin.

### Samanaikaista käyttöä harkittava

**Immuunijärjestelmää lamaavat lääkeaineet:** (esim. siklosporiini, takrolimuusi): Liiallinen immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferaation riski.

**Hermo-lihasliitosta salpaavat lääkeaineet:** Irinotekaanin ja hermo-lihasliitosta salpaavien lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois. Koska irinotekaanilla on antikoliiniesteraasiaktiivisuutta, se saattaa pidentää suksametoniin hermo-lihasliitosta salpaavia vaikutuksia ja kumota ei-depolarisoivien vaikuttavien aineiden hermo-lihasliitossalpauksen.

#### Muut yhdistelmät

**5-fluorourasiili/foliinihappo:** 5-fluorourasiilin ja foliinihapon samanaikainen anto monilääkehoidossa ei muuta irinotekaanin farmakokinetiikkaa.

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

**Setuksimabi:** Setuksimabin vaikutuksesta irinotekaanin turvallisuusprofiiliin tai päinvastoin ei ole näyttöä.

**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

### Ehkäisy

Genotoksisuuden mahdollisuuden takia naispotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, on ohjeistettava käyttämään erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen irinotekaaniansiannon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Genotoksisuuden mahdollisuuden takia miespotilaita, joiden naispuolinen kumppani voi tulla raskaaksi, on ohjeistettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen irinotekaaniansiannon jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Raskaus

On vain vähän tietoja irinotekaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Irinotekaanin on osoitettu olevan alkiotoksinen ja teratogeeninen eläimillä (ks. kohta 5.3). Eläintutkimusten tuloksiin ja irinotekaanin vaikutusmekanismiin perustuen irinotekaania ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selkeästi tarpeen. Irinotekaanihoitoa ei pidä aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei raskauden mahdollisuutta ole suljettu pois. Raskaaksi tulemistä on vältettävä, jos kumpi tahansa kumppani saa irinotekaanihoitoa.

### Imetys

Saatavilla olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että irinotekaani ja sen metaboliitti erittyvät ihmisen rintamaitoon. Koska hoito saattaa aiheuttaa imetettävälle lapselle haittavaikutuksia, rintaruokinta on lopetettava irinotekaanihoidon ajaksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Hedelmällisyys

Irinotekaanin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoa. Eläimillä on havaittu irinotekaanin haitallisia vaikutuksia jälkeläisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). **Potilaille voi olla hyvä kertoa sukusolujen talletuksesta ennen Irinotecan medac -hoidon aloittamista.**

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Irinotekaanilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on varoitettava siitä, että huimausta tai näköhäiriöitä voi mahdollisesti esiintyä 24 tunnin ajan irinotekaanihoidon antamisen jälkeen, ja heitä on kehotettava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, jos näitä oireita ilmaantuu.

## 4.8 Haittavaikutukset

### KLIINISET 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 (esiintyy yli 24 tunnin kuluttua annostelusta) ja verihäiriöt, mukaan lukien neutropenia, anemia ja trombositopenia.

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

Vaikea-asteista ohimenevää akuuttia kolinergistä oireyhtymää havaittiin hyvin yleisesti.

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

### YKSILÄÄKEHOITO

Seuraavassa mainitut haittavaikutukset liittyvät mahdollisesti tai todennäköisesti irinotekaanin annosteluun ja niitä on ilmoitettu yksilääkehoitoa suositeltuna 350 mg/m<sup>2</sup> annoksena saaneilla 765 potilaalla.

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 ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ).

Irinotekaanimonoterapiian (350 mg/m <sup>2</sup> kerran 3 viikossa) yhteydessä raportoidut haittavaikutukset		
MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Suosittelun termi
Infektiot	Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia
	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Trombositopenia
	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 kudos	Hyvin yleinen	Alopesia (korjautuva)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Limakalvotulehdus
	Hyvin yleinen	Kuume
	Hyvin yleinen	Astenia
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus
	Yleinen	Suurentunut transaminaasipitoisuus (ALAT ja ASAT)
	Yleinen	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus
	Yleinen	Suurentunut veren alkalisin fosfaatin pitoisuus

## **Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus (yksilääkehoito)**

**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/mm<sup>3</sup>) 22,6 %:lla potilaista. Neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm<sup>3</sup> 18 %:ssa arvioitavissa olleista hoitosykleistä, ja neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm<sup>3</sup> 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/dl ja 0,9 %:lla hemoglobiinipitoisuus oli < 65 g/dl).

**Trombosytopeniaa** (< 100 000 solua/mm<sup>3</sup>) havaittiin 7,4 %:lla potilaista ja 1,8 %:ssa hoitosykleistä; trombosyyttimäärä oli ≤ 50 000 solua/mm<sup>3</sup> 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 kreatiinipitoisuuden 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 kapesitabiinin ja irinotekaaniin yhdistelmää saaneilla potilailla kapesitabiinimonoterapian 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. Kapesitabiinin täydelliset haittavaikutustiedot, ks. kapesitabiinin valmisteyhteenvedo.

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

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

Irinotekaanin 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 irinotekaanin antoon mahdollisesti tai todennäköisesti liittyneitä haittavaikutuksia on raportoitu 145 potilaalla, jotka saivat hoitona irinotekaanin yhdistelmänä 5-fluorourasiilin ja foliinihapon kanssa suositusannoksina 180 mg/m<sup>2</sup> kerran kahdessa viikossa.

Irinotekaaniyhdistelmähoidon (180 mg/m <sup>2</sup> kerran kahdessa viikossa) yhteydessä raportoidut haittavaikutukset		
MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Suosittelu termi
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 alkalisien fosfaatin 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).

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

**Neutropeniaa** havaittiin 82,5 %:lla potilaista ja se oli vaikea-asteista (neutrofiilimäärä < 500 solua/mm<sup>3</sup>) 9,8 %:lla potilaista. Neutrofiilimäärä oli alle 1 000 solua/mm<sup>3</sup> 67,3 %:ssa arvioitavissa olleista hoitosykleistä, ja neutrofiilimäärä oli < 500 solua/mm<sup>3</sup> 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 < 8 g/dl).

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

Vaikea-asteista trombosytopeniaa ( $\leq$  50 000 solua/mm<sup>3</sup>) 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 maksametastaaseja. 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, punastelu, bradykardia, virtsatieinfektio, rintojen kipu, suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus, ekstravasaatio ja tuumourilyysioireyhtymä, sydän- ja verisuonisairaus (angina pectoris, sydänpysähdys, sydäninfarkti, sydänlihasiskemia, ääreisverisuonisairaus, verisuonisairaus) ja tromboemboliset tapahtumat (valtimotromboosi, aivoinfarkti, aivoverenkiertohäiriö, syvä laskimotromboosi, 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 esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Suosittelu termi
Infektiot	<ul style="list-style-type: none"><li>Pseudomembranoottinen koliitti, joista yksi tapaus on bakteriologisesti dokumentoitu (<i>Clostridium difficile</i>)</li><li>Sepsis</li><li>Sieni-infektiot*</li><li>Virusinfektiot†</li></ul>
Veri ja imukudos	<ul style="list-style-type: none"><li>Trombosytopenia, johon liittyy trombosyyttivasta-aineita</li></ul>
Immunijärjestelmä	<ul style="list-style-type: none"><li>Yliherkkyys</li><li>Anafylaktinen reaktio</li></ul>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<ul style="list-style-type: none"><li>Elimistön kuivumistila (ripulin tai oksentelun seurauksena)</li><li>Hypovolemia</li></ul>

Hermosto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puheen häiriöt, jotka ovat tavallisesti luonteeltaan ohimeneviä; tapahtuma liittyi joissakin tapauksissa kolinergiseen oireyhtymään, joka havaittiin irinotekaani-infuusion aikana tai pian sen jälkeen</li> <li>• Parestesiat</li> <li>• Tahaton lihasten supistelu</li> </ul>
Sydän	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korkea verenpaine (infuusion aikana tai sen jälkeen)</li> <li>• Sydämen ja verenkierron vajaatoiminta<sup>‡</sup></li> </ul>
Verisuonisto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Matala verenpaine<sup>‡</sup></li> </ul>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitiaalinen keuhkosairaus, joka ilmenee irinotekaanihoidon aikana melko harvoin keuhkoinfiltraatteina; varhaisvaiheen vaikutuksia, kuten hengenahdistusta, on raportoitu (ks. kohta 4.4).</li> <li>• Hengenahdistus (ks. kohta 4.4)</li> <li>• Hikka</li> </ul>
Ruoansulatuselimistö	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suolitukos</li> <li>• Ileus: ileustapauksia ilman edeltävää koliittia on myös raportoitu</li> <li>• Megakoolon</li> <li>• Maha-suolikanavan verenvuoto</li> <li>• Koliitti; koliittiin liittyi toisinaan komplisoivina tekijöinä haavaumia, verenvuoto, ileus tai infektio.</li> <li>• Umpisuolitulehdus</li> <li>• Iskeeminen koliitti</li> <li>• Haavainen koliitti</li> <li>• Haimaentsyymipitoisuuden oireinen tai oireeton suureneminen</li> <li>• Suolen perforaatio</li> </ul>
Maksa ja sappi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasvamaksatulehdus</li> <li>• Maksan rasvoittuminen</li> </ul>
Iho ja ihonalainen kudos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ihoreaktio</li> </ul>
Luusto, lihakset ja sidekudos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lihaskrampit</li> </ul>

Munuaiset ja virtsatiet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Munuaisten vajaatoiminta ja akuutti munuaisten vajaatoiminta yleensä potilailla, joilla on vaikeasteisesta maha-suolikanavan toksisuudesta aiheutunut infektio ja/tai volyymivaje<sup>‡</sup></li> <li>• Munuaisten vajaatoiminta<sup>‡</sup></li> </ul>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuusiokohdan reaktiot</li> </ul>
Tutkimukset	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suurentunut amylaasipitoisuus</li> <li>• Suurentunut lipaasipitoisuus</li> <li>• Hypokalemia</li> <li>• Hyponatremia, joka liittyy pääasiassa ripuliin ja oksenteluun</li> <li>• Suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (eli ASAT ja ALAT) on raportoitu hyvin harvoin ilman eteneviä maksametastaaseja.</li> </ul>
<p>*esim. <i>Pneumocystis jirovecii</i> -keuhkokuume, bronkopulmonaarinen aspergilloosi, systeeminen kandidoosi.  <sup>†</sup>esim. <i>Herpes zoster</i>, influenssa, B-hepatiitin reaktivaatio, sytomegaloviruskoliitti.  <sup>‡</sup> 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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Yliannostustapauksia, joissa suositeltu hoitoannos on ylittynyt enintään noin kaksinkertaisesti, on ilmoitettu. Tällaiset annokset voivat olla kuolemaan johtavia. Ilmoitetuista haittavaikutuksista tärkeimmät olivat vakava neutropenia ja vakava ripuli.

### Hoito

Irinotekaanille ei ole tunnettua vastalääkettä. Maksimaalinen elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava ripulista johtuvan elimistön kuivumisen estämiseksi ja mahdollisten infektiokomplikaatioiden hoitamiseksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkkeet, topoisomeeraasi I: (TOP1) estäjä, ATC-koodi: L01CE02

#### Vaikutusmekanismi

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

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

Irinotekaanilla on lisäksi laaja antituumorivaikutus *in vivo* hiiren kasvainmalleissa (P03 haimatiehyn 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 doksorubisiinille resistentit P388-leukemiat).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Irinotekaanin antituumorivaikutuksen lisäksi sen tärkein farmakologinen vaikutus on asetyylikoliinieristaasin esto.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

### Metastasoituneen kolorektaalikarsinooman ensilinjan yhdistelmähoito

#### **Yhdistelmähoito foliinihapon ja 5-fluorourasiilin kanssa**

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

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

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

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

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

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

### Yhdistelmähoito bevasitumabin kanssa

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

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto AVF2107g-tutkimuksen tehoa koskevista tuloksista.

	AVF2107g	
	Hoitoryhmä 1 Irinotekaani/5-FU/FA + lume	Hoitoryhmä 2 Irinotekaani/5-FU/FA + bevasitumabi <sup>a</sup>
Potilaiden lukumäärä	411	402
Kokonaiseloonjääminen		
Mediaaniaika (kk)	15,6	20,3
95 %:n luottamusväli	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Riskisuhde <sup>b</sup>		0,660
p-arvo		0,00004
Progressioton eloonjääminen (PFS)		
Mediaaniaika (kk)	6,2	10,6
Riskisuhde <sup>b</sup>		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 aika		
Mediaaniaika (kk)	7,1	10,4
25–75 persenttiili (kk)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

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

### Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa

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

Muuttuja/tunnusluku	Kokonaisryhmä		Villityypin KRAS-geeniä ilmentävä ryhmä	
	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
<b>ORR</b>				
% (95 % CI)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
p-arvo	0,0038		0,0025	
<b>PFS</b>				
Riskisuhde (95 % CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-arvo	0,0479		0,0167	
<i>CI = confidence interval eli luottamusväli; FOLFIRI = irinotekaani yhdessä infusoitavan 5-FU/FA:n kanssa; ORR = objective response rate eli objektiivinen vaste (potilaat, joilla oli täydellinen vaste tai osittainen vaste); PFS = progression-free survival time eli etenemisvapaa elin aika</i>				

### **Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa**

Satunnaistetusta, kontrolloidusta faasin III tutkimuksesta (CAIRO) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 1 000 mg/m<sup>2</sup> kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaatin yhdistelmän käyttöä metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona.

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

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

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

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

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

Faasin III tutkimukset	Irinotekaani vs. tukihoido			Irinotekaani vs. 5-FU		
	Irinotekaani n = 183	Tukihoido n = 90	p-arvo	Irinotekaani n = 127	5-FU n = 129	p-arvo
Progressioton eloonjääminen 6 kk kohdalla (%)	NA	NA		33,5*	26,7	0,03
Eloonjääminen 12 kk kohdalla (%)	36,2*	13,8	0,0001	44,8*	32,4	0,0351
Mediaani eloonjääminen (kk)	9,2*	6,5	0,0001	10,8*	8,5	0,0351

\*tilastollisesti merkitsevä ero; NA: ei määriteltävissä

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

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

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

### **Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa kun irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on epäonnistunut**

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

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

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

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto näiden tutkimusten tehoa koskevista tuloksista:

Tutkimus	n	ORR		DCR		PFS (kk)		OS (kk)	
		n (%)	95 % CI	n (%)	95 % CI	Mediaani	95 % CI	Mediaani	95 % CI
Setuksimabi + irinotekaani									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5; 29,1	121 (55,5)	48,6; 62,2	4,1	2,8; 4,3	8,6	7,6; 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Setuksimabi									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

CI = luottamusväli; DCR = potilaat, joilla sairaus saatiin hallintaan (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen hoitovaste, osittainen hoitovaste tai taudin stabilisaatio vähintään 6 viikoksi); ORR = potilaat, joilla saavutettiin objektiivinen hoitovaste (potilaat, joilla saavutettiin täydellinen tai osittainen hoitovaste); OS = kokonaiseloonjääminen; PFS = progressioton eloonjääminen

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun käytettiin suositusannostusta 350 mg/m<sup>2</sup>, infuusion päättyessä irinotekaaniin huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 7,7 mikrog/ml ja SN-38:n 56 ng/ml sekä irinotekaaniin AUC-arvo oli keskimäärin 34 mikrog·h/ml ja SN-38:n 451 ng·h/ml. SN-38:n farmakokineettiset parametrit vaihtelevat yleensä huomattavasti yksilöiden välillä.

### Jakautuminen

Vaiheen I tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle annettiin irinotekaania 100-750 mg/m<sup>2</sup> infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana 3 viikon välein, jakautumistilavuus oli vakaassa tilassa (V<sub>ss</sub>) 157 l/m<sup>2</sup>.

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

### Biotransformaatio

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

Seuraavat kaksi metaboliareittiä metaboloivat kumpikin vähintään 12 % annoksesta:

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

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

### Eliminaatio

Irinotekaani poistui elimistöstä joko kaksi- tai kolmivaiheisesti ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle infusoiitiin 100–750 mg/m<sup>2</sup> irinotekaania laskimoon 30 minuutin aikana kolmen viikon välein. Plasmapuhdistuma oli keskimäärin 15 l/h/m<sup>2</sup>. Keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli kolmivaihemallin ensimmäisessä vaiheessa 12 minuuttia, toisessa vaiheessa 2,5 tuntia ja viimeisessä vaiheessa 14,2 tuntia. SN-38 poistui elimistöstä kaksivaiheisesti siten, että viimeisen vaiheen eliminaation puoliintumisaika oli keskimäärin 13,8 tuntia.

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

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

## Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

## 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. UGT1A1-geenin tunnusomaisimmat variantit ovat UGT1A1\*28 ja UGT1A1\*6. Näihin variantteihin ja muihin synnynnäisiin UGT1A1-geenin ilmentymän puutoksiin (kuten Gilbertin ja Crigler-Najjarin oireyhtymiin) liittyy tämän entsyymin vähentynyt aktiivisuus.

Hitailla UGT1A1-metaboloijilla (esim. homotsygoottinen varianttien UGT1A1\*28 tai UGT1A1\*6 suhteen) on suurentunut vakavan neutropenian ja ripulin riski irinotekaanihoidon jälkeen SN-38:n kertymisen seurauksena. Useiden meta-analysien tietojen perusteella riski on suurentunut potilailla, joille annettavat irinotekaaniannot ovat > 180 mg/m<sup>2</sup> (ks. kohta 4.4).

UGT1A1-geenityypitystä voidaan käyttää niiden potilaiden tunnistamiseen, joilla on suurentunut vakavan neutropenian ja ripulin riski. UGT1A1\*28-alleelin suhteen homotsygoottisuuden esiintyvyys on 8–20 % Euroopan, Afrikan, Latinalaisen Amerikan ja Lähi-idän väestöllä. Variantti UGT1A1\*6 on lähes olematon näissä ihmisryhmissä. Itä-Aasian väestössä \*28/\*28:n esiintyvyys on noin 1–4 %, \*6/\*28:n 3–8 % ja \*6/\*6:n 2–6 %. Keski- ja Etelä-Aasian väestössä \*28/\*28:n esiintyvyys on noin 17 %, \*6/\*28:n 4 % ja \*6/\*6:n 0,2 %.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

### Lisääntyminen

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sorbitoli (E 420)

Maitohappo

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön tasolle 3,5)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### Laimennettu lääkevalmiste (infuusioliuos)

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

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

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

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

Irinotecan medac 40 mg:

2 ml:n ruskea lasinen injektiopullo, joka on suljettu halobutyylikumitulpalla, joka on sisäpuolelta päällystetty inertillä fluoropolymeerilla. Yhden injektiopullon pakkaus.

Irinotecan medac 100 mg:

5 ml:n ruskea lasinen injektiopullo, joka on suljettu halobutyylikumitulpalla, joka on sisäpuolelta päällystetty inertillä fluoropolymeerilla. Yhden injektiopullon pakkaus.

Irinotecan medac 300 mg:

15 ml:n ruskea lasinen injektiopullo, joka on suljettu halobutyylilikumitulpalla, joka on sisäpuolelta päällystetty inertillä fluoropolymeerilla. Yhden injektiopullon pakkaus.

Irinotecan medac 500 mg:

25 ml:n ruskea lasinen injektiopullo, joka on suljettu halobutyylilikumitulpalla, joka on sisäpuolelta päällystetty inertillä fluoropolymeerilla. Yhden injektiopullon pakkaus.

Irinotecan medac 1000 mg:

50 ml:n ruskea lasinen injektiopullo, joka on suljettu halobutyylilikumitulpalla, joka on sisäpuolelta päällystetty inertillä fluoropolymeerilla. Yhden injektiopullon pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

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

### Laskimoon annettavan liuoksen valmistaminen

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

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

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

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain kertakäyttöön.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

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

24766

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01 heinäkuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 05 tammikuuta 2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.02.2023

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Irinotecan medac 20 mg/ml, Koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 20 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat, motsvarande 17,33 mg irinotekan.

Varje injektionsflaska på 2 ml innehåller 40 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (40 mg/2 ml).

Varje injektionsflaska på 5 ml innehåller 100 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (100 mg/5 ml).

Varje injektionsflaska på 15 ml innehåller 300 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (300 mg/15 ml).

Varje injektionsflaska på 25 ml innehåller 500 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (500 mg/25 ml).

Varje injektionsflaska på 50 ml innehåller 1000 mg irinotekanhydrokloridtrihydrat (1000 mg/50 ml).

### Hjälpämnen med känd effekt

*Sorbitol (E 420)*

Detta läkemedel innehåller 45 mg sorbitol per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar, gul lösning.

pH 3,0 – 3,8

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Irinotecan medac i kombination med cetuximab är indicerat för behandling av patienter med KRAS wild-type metastatisk kolorektalcancer som uttrycker epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) efter svikt av irinotekaninnehållande cytotoxisk behandling (se avsnitt 5.1).

Irinotecan medac i kombination med 5-fluorouracil, folinsyra och bevacizumab är indicerat som förstahandsbehandling av patienter med metastatiskt karcinom i kolon eller rektum.

Irinotecan medac i kombination med kapecitabin med eller utan bevacizumab är avsett som förstahandsbehandling av patienter med metastatisk kolorektalcancer.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Endast för vuxna. Irinotekan som infusionsvätska, lösning, ska efter spädning infunderas i en perifer eller central ven.

*Rekommenderad dos:*

#### Som monoterapi (till tidigare behandlade patienter)

Den rekommenderade dosen av irinotekan är 350 mg/m<sup>2</sup> administrerad som intravenös infusion under 30 – 90 minuter var 3:e vecka (se avsnitt 4.4 och 6.6).

#### Som kombinationsbehandling (till tidigare obehandlade patienter)

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

- Irinotekan plus 5-FU/folinsyra enligt tvåveckorsschema

Den rekommenderade dosen av irinotekan är 180 mg/m<sup>2</sup> administrerad en gång varannan vecka som intravenös infusion under 30 – 90 minuter, följd 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 irinotekainnehållande behandlingen. Irinotekan får inte administreras tidigare än 1 timme efter avslutad cetuximabinfusion.

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

För dosering och administreringsätt för kombinationsbehandling med kapecitabin, se avsnitt 5.1 och aktuella 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 behandlingsrelaterad diarré har upphört helt.

När nästa infusionsbehandling ska påbörjas, bör dosen av irinotekan, och i förekommande fall av 5-FU, sänkas i enlighet med den svåraste graden av de biverkningar som observerats efter föregående infusion. Behandlingen bör skjutas upp i 1 – 2 veckor för att tillåta återhämtning från behandlingsrelaterade biverkningar.

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

- hematologisk toxicitet (neutropeni grad 4, neutropeni med feber [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 måste följas i enlighet med produktinformationen för detta läkemedel.

I kombination med kapecitabin för patienter 65 år eller äldre rekommenderas en sänkning av startdosen för kapecitabin till 800 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen i enlighet med produktresumén för kapecitabin. Se även de

rekommendationer om dosjustering vid kombinationsbehandling som lämnas i produktresumén för kapecitabin.

#### *Behandlingsduration:*

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

#### *Speciella patientgrupper:*

##### Patienter med nedsatt leverfunktion

Vid monoterapi: Bilirubinnivån i blodet (upp till 3 gånger det övre normalvärdet) hos patienter med allmäntillstånd enligt WHO  $\leq 2$  bör bestämma startdosen av irinotekan. Hos dessa patienter med hyperbilirubinemi och en protrombintid mer än 50 %, är clearance av irinotekan minskad (se avsnitt 5.2) och därför är risken för hematologisk toxicitet ökad. Därför bör fullständig blodbild bestämmas varje vecka för denna patientgrupp.

- Hos patienter med bilirubinvärden upp till 1,5 gånger det övre normalvärdet är den rekommenderade dosen av irinotekan 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Hos patienter med bilirubinvärden mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet är den rekommenderade dosen av irinotekan 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Patienter med ett bilirubinvärde som är mer än 3 gånger det övre normalvärdet ska inte behandlas med irinotekan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Inga data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion som fått kombinationsbehandling med irinotekan.

##### Patienter med nedsatt njurfunktion

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

##### Äldre

Inga specifika farmakokinetiska studier har genomförts på äldre patienter. Dosen till dessa patienter ska dock väljas med omsorg, då nedsatta biologiska funktioner är vanligare hos äldre. Denna patientgrupp bör övervakas mer noggrant (se avsnitt 4.4).

##### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för irinotekan 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 mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Bilirubinvärde  $> 3$  gånger det övre normalvärdet (se avsnitt 4.4).

- Allvarlig benmärgssvikt.
- Allmäntillstånd enligt WHO > 2.
- Samtidig användning av preparat innehållande johannesört (se avsnitt 4.5).
- Levande försvagade vacciner (se avsnitt 4.5)

För ytterligare kontraindikationer gällande cetuximab, bevacizumab och kapecitabin, se produktinformationen för dessa läkemedel.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Användning av irinotekan ska endast ske på enheter som är specialiserade på administrering av cytotoxisk kemoterapi och läkemedlet ska endast administreras under överinseende av läkare med specialistkompetens inom kemoterapeutisk cancerbehandling.

Med hänsyn till biverkningarnas art och frekvens, ska irinotekan endast förskrivas 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.

När irinotekan används som monoterapi, ordineras vanligen dosering var 3:e vecka. Emellertid kan dosering varje vecka (se avsnitt 5) övervägas hos patienter som behöver noggrann uppföljning eller som har särskilt hög risk för svår neutropeni.

##### Fördröjd diarré

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

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

Så snart som den första flytande avföringen inträffar ska patienten börja dricka stora mängder vätska som innehåller elektrolyter, och adekvat behandling mot diarré måste påbörjas omedelbart. Denna anti diarrébehandling bör ordineras av den avdelning som administrerat irinotekan. Efter utskrivning från sjukhuset bör patienterna få de ordinerade läkemedlen så att de kan behandla diarrén så fort den uppkommer. Dessutom måste patienten informera sin läkare eller den avdelning som administrerat irinotekan när/om diarré uppkommer.

Nuvarande rekommenderad behandling mot diarré består av höga doser av loperamid (4 mg som första dos och därefter 2 mg varannan timme). Denna behandling bör 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 i dessa doser, på grund av risken för paralytisk ileus, och inte heller kortare tid än 12 timmar.

Förutom behandling mot diarré, bör profylaktisk behandling med ett bredspektrumantibiotikum ges om diarrén åtföljs av svår neutropeni (neutrofilantal < 500 celler/mm<sup>3</sup>).

Förutom antibiotikabehandling rekommenderas sjukhusvård för behandling av diarré i följande fall:

- om diarrén åtföljs av feber.
- vid svår diarré (som kräver intravenös hydrering).
- om diarrén fortsätter i mer än 48 timmar efter påbörjad behandling med loperamid i hög dos.

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

Hos patienter som har fått svår diarré, rekommenderas sänkt dos vid följande cykler (se avsnitt 4.2).

### Hematologi

I kliniska studier var frekvensen av neutropeni av 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.

Kontroll med fullständig blodkroppsräkning varje vecka rekommenderas under behandling med irinotekan. Patienterna bör uppmärksammas på risken för neutropeni och betydelsen av feber. Neutropeni med feber (temperatur > 38 °C och neutrofilantal ≤ 1 000 celler/mm<sup>3</sup>) bör behandlas akut på sjukhus med intravenösa bredspektrumantibiotika.

Hos patienter som har fått svåra hematologiska biverkningar rekommenderas en dosreduktion vid påföljande administrering (se avsnitt 4.2).

Det föreligger ökad risk för infektioner och hematologisk toxicitet hos patienter med svår diarré. Hos patienter med svår diarré bör kontroll av fullständig blodstatus ske.

### Patienter med reducerad UGT1A1-aktivitet

Patienter som är långsamma UGT1A1-metaboliserare, såsom patienter med Gilberts syndrom (t.ex. homozygota för UGT1A1\*28- eller \*6-varianter) löper ökad risk för allvarlig neutropeni och diarré efter behandling med irinotekan. Denna risk ökar med dosnivån av irinotekan.

Även om ingen exakt dosreduktion av startdosen har fastställts, bör man beakta att reducera startdosen av irinotekan för patienter som är långsamma UGT1A1-metaboliserare, särskilt patienter som administreras doser på > 180 mg/m<sup>2</sup> eller sköra patienter. Relevanta kliniska riktlinjer bör beaktas för dosrekommendationer i denna patientpopulation. Efterföljande doser kan ökas baserat på den enskilda patientens tolerans mot behandling.

UGT1A1-genotypning kan användas för att identifiera patienter med ökad risk för allvarlig neutropeni och diarré, men den kliniska nyttan av genotypning för behandling är dock oviss, eftersom UGT1A1-polymorfism inte står för all toxicitet som ses på grund av behandling med irinotekan (se avsnitt 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionstester bör utföras vid behandlingsstart och före varje cykel.

Kontroll med fullständig blodkroppsräkning varje vecka bör ske hos patienter med ett bilirubinvärde mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet, på grund av minskad clearance av irinotekan (se avsnitt 5.2) och därmed ökad risk för hematotoxicitet i denna patientgrupp. För patienter med ett bilirubinvärde > 3 gånger det övre normalvärdet, se avsnitt 4.3.

## Illamående och kräkningar

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

## Akut kolinergiskt syndrom

Om akut kolinergiskt syndrom uppträder (definierat som tidig diarré och flera andra symtom såsom svettning, bukkramper, mios och salivering) bör atropinsulfat (0,25 mg subkutant) ges om inte kliniska kontraindikationer föreligger (se avsnitt 4.8).

Dessa symtom kan ses under eller strax efter irinotecan-infusion, och tros bero på irinotecans anticholinesteras-aktivitet, och ses mer frekvent vid högre irinotecan-doser.

Försiktighet ska iaktas hos patienter med astma. Hos patienter som drabbats av akut och allvarligt kolinergiskt syndrom rekommenderas profylaktiskt atropinsulfat vid efterföljande doser av irinotekan.

## Respiratoriska störningar

Interstitiell lungsjukdom, som yttrar sig som lunginfiltrat, är mindre vanligt under irinotekanbehandling. Interstitiell lungsjukdom kan få dödlig utgång. Riskfaktorer som möjligen kan ha samband med utvecklingen av interstitiell lungsjukdom inkluderar användning av pneumotoxiska läkemedel, strålbehandling och kolonistimulerande faktorer. Patienter med riskfaktorer ska följas noga med avseende på respiratoriska symtom före och under irinotekanbehandling.

## Extravasation

Irinotekan är inte känt för att orsaka blåsbildning men försiktighet ska ändå iaktas för att undvika extravasation och infusionsstället ska övervakas för tecken på inflammation. Vid extravasation rekommenderas spolning av infusionsstället och kylning med is.

## Äldre

Eftersom nedsatta biologiska funktioner, särskilt leverfunktion, är vanligare hos äldre patienter bör dosering av irinotekan ske med försiktighet i denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

## Patienter med tarmobstruktion

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

## Njurfunktion

Förhöjningar av serumkreatinin eller blodurea har observerats. Akuta fall av njursvikt har förekommit. 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.

## Strålbehandling

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 med omfattande tidigare strålbehandling (t.ex. strålning mot > 25 % av benmärgen och inom 6 veckor innan behandling med irinotekan påbörjas). Dosjustering kan behövas hos denna population (se avsnitt 4.2).

## Hjärtsjukdomar

Myokardischemiska händelser har observerats efter irinotekanbehandling, främst hos patienter med en underliggande hjärtsjukdom, andra kända riskfaktorer för hjärtsjukdom eller tidigare cytotoxisk kemoterapi (se avsnitt 4.8).

Patienter med kända riskfaktorer ska därför övervakas noggrant och åtgärder vidtas för att försöka minimera alla kända riskfaktorer som går att påverka (t.ex. rökning, hypertoni och hyperlipidemi).

## Kärlsjukdomar

Irinotekan har i sällsynta fall associerats med tromboemboliska händelser (lungemboli, venös trombos och arteriell tromboemboli) hos patienter med flera riskfaktorer utöver den underliggande neoplasmen.

## Övrigt

Samtidig administrering av irinotekan och en stark hämmare (t.ex. ketokonazol) eller inducerare (t.ex. rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, apalutamid) av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) kan förändra metabolismen av irinotekan och bör undvikas (se avsnitt 4.5).

I sällsynta fall har njursvikt, hypotoni eller cirkulationssvikt observerats hos patienter som drabbats av dehydrering i samband med diarré och/eller kräkningar eller sepsis.

## Preventivmedel för fertila kvinnor/män

På grund av risken för gentoxicitet ska fertila kvinnliga patienter rådas att använda mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och i sex månader efter den sista dosen irinotekan.

På grund av risken för gentoxicitet ska manliga patienter med fertila kvinnliga partner rådas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i tre månader efter den sista dosen irinotekan (se avsnitt 4.6).

## Amning

**På grund av risken för biverkningar hos ammade barn ska amning avbrytas under behandling med irinotekan (se avsnitt 4.3 och 4.6).**

## Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sorbitol (se avsnitt 2). Sorbitol är en källa till fruktos. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

Spädbarn och små barn (yngre än 2 år) har kanske inte ännu diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans (HFI). Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerat i denna population om det inte är livsnödvändigt och inga andra alternativ finns.

Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans (HFI) ska tas upp för varje patient innan detta läkemedel ordinerar.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, 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:** sänker plasmanivåerna av den aktiva metaboliten av irinotekan, SN-38. I en liten farmakokinetisk studie (n = 5), i vilken irinotekan 350 mg/m<sup>2</sup> administrerades samtidigt som johannesört (*Hypericum perforatum*) 900 mg, observerades en minskning med 42 % av plasmakoncentrationerna av den aktiva metaboliten av irinotekan, SN-38. Därför 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 inducerare av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) kan ändra irinotekans metabolism och bör undvikas (se avsnitt 4.4.).

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

Risk för minskad exponering för irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid och minskade farmakodynamiska effekter. Flera studier har visat att samtidig administrering av CYP3A4-inducerande antiepileptiska läkemedel leder till minskad exponering för irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid med reducerade farmakodynamiska effekter som följd. Effekterna av sådana antiepileptiska läkemedel återspeglades av en minskning av AUC för SN-38 och SN-38-glukuronid med 50 % eller mer. Förutom induktion av cytokrom P450 3A4-enzym kan ökad glukuronidering och gallutsöndring bidra till minskad exponering för irinotekan och dess metaboliter. Dessutom med fenytoin: risk för förvärrade kramper på grund av minskad fenytoinabsorption av cytotoxiska läkemedel.

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

En studie har visat att samtidig administrering av ketokonazol resulterade i en minskning av AUC för APC med 87 % och en ökning av AUC för SN-38 med 109 % jämfört med när irinotekan ges ensamt.

**UGT1A1-hämmare** (t.ex. atazanavir, ketokonazol, regorafenib):

Risk för att öka den systemiska exponeringen för SN-38, irinotekans aktiva metabolit. Läkare bör ta hänsyn till detta om kombinationen är oundviklig.

**Andra CYP3A4-hämmare** (t.ex. krizotinib, idelalisib):

Risk för att öka irinotekantoxicitet på grund av att krizotinib eller idelalisib sänker metabolismen av irinotekan.

### Använd med försiktighet

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

### Samtidig användning som ska föranleda särskilt övervägande

**Immunsupprimerande medel** (t.ex. ciklosporin, takrolimus): ökad immunsuppression med risk för lymfoproliferation.

**Neuromuskulärt blockerande medel:** Interaktion mellan irinotekan och neuromuskulärt blockerande medel kan inte uteslutas. Eftersom irinotekan har antikolinesterasaktivitet kan de neuromuskulära blockerande effekterna av suxameton förlängas och den neuromuskulära blockaden av icke-depolariserande läkemedel motverkas.

### Andra kombinationer

**5-fluorouracil/folinsyra:** Samtidig administrering av 5-fluorouracil/folinsyra i kombinationsterapi förändrar inte farmakokinetiken för irinotekan.

**Bevacizumab:** Resultat från en läkemedelsinteraktionsstudie visade inte någon signifikant effekt av bevacizumab på farmakokinetiken för irinotekan eller dess aktiva metabolit SN-38. Detta utesluter dock inte ökad toxicitet orsakad av deras farmakologiska egenskaper.

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

### **Antineoplastiska läkemedel (flucytosin som en prodrug till 5-fluorouracil):**

Biverkningar av irinotekan, till exempel myelosuppression, kan förvärras av andra antineoplastiska läkemedel som har en liknande biverkningsprofil.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Preventivmedel

På grund av risken för gentoxicitet ska fertila kvinnliga patienter rådas att använda mycket effektiv preventivmetod under behandlingen och i sex månader efter den sista dosen irinotekan (se avsnitt 4.4).

På grund av risken för gentoxicitet ska manliga patienter med fertila kvinnliga partner rådas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och i tre månader efter den sista dosen irinotekan (se avsnitt 4.4).

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av irinotekan i gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryotoxiska och teratogena effekter av irinotekan (se avsnitt 5.3). Baserat på resultat från djurstudier och irinotekans verkningsmekanism ska irinotekan därför användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Fertila kvinnor ska inte inleda behandling med irinotekan förrän graviditet har uteslutits. Graviditet ska undvikas om endera partner får irinotekan.

### Amning

Tillgängliga data är begränsade, men tyder på att irinotekan och dess metabolit utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos diande spädbarn, måste amning avbrytas under den tid behandling med irinotekan pågår (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Fertilitet

Data saknas om irinotekans effekt på fertiliteten hos människa. Hos djur har irinotekan visats ha negativa effekter på avkommans fertilitet (se avsnitt 5.3). **Överväg rådgivning om bevarande av ägg/spermier innan behandling med Irinotecan medac inleds.**

## **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 inom 24 timmar efter administrering av irinotekan och rådas att inte köra bil och inte använda maskiner om dessa symtom uppträder.

## **4.8 Biverkningar**

### **KLINISKA STUDIER**

Utförlig information om biverkningar har samlats in från studier av metastaserande kolorektal cancer och frekvenserna presenteras nedan. Biverkningarna för andra indikationer förväntas likna de för kolorektal cancer.

De vanligaste ( $\geq 1/10$ ), dosbegränsande biverkningarna av irinotekan är fördröjd diarré (som inträffar mer än 24 timmar efter administrering) och blodrubbingar omfattande neutropeni, anemi och trombocytopeni.

Neutropeni är en dosbegränsande toxisk effekt. Neutropeni var reversibel och inte kumulativ. Mediantiden till lägsta nivå var 8 dagar oberoende av om monoterapi eller kombinationsterapi användes.

Övergående, allvarligt, akut kolinergiskt syndrom observerades mycket ofta.

De vanligaste symtomen definierades som tidig diarré och andra symtom, såsom buksmärta, svettning, myos och ökad salivbildning som uppträdde under eller inom 24 timmar efter infusion med irinotekan. Dessa symtom försvann efter administrering av atropin (se avsnitt 4.4).

## MONOTERAPI

Följande biverkningar, som bedömts ha möjligt eller troligt samband med administrering av irinotekan, har rapporterats från 765 patienter som fått den rekommenderade dosen 350 mg/m<sup>2</sup> som monoterapi.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

<b>Biverkningar rapporterade med irinotekan som monoterapi (350 mg/m<sup>2</sup> var tredje vecka)</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Frekvenskategor</b>	<b>Biverkning</b>
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	Kolinergiskt syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Mycket vanliga	Kräkning
	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Förstoppning
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation
	Mycket vanliga	Pyrex
	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Förhöjd kreatininnivå i blodet
Utredningar	Vanliga	Förhöjda transaminasnivåer (ALT och AST)
	Vanliga	Förhöjd bilirubinnivå i blodet
	Vanliga	Förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blodet

### **Beskrivning av valda biverkningar (monoterapi)**

**Svår diarré** observerades hos 20 % av patienterna som följde rekommendationerna för hantering av diarré. Av de cykler som kunde utvärderas hade 14 % svår diarré. Mediantiden till första vattniga avföring var dag 5 efter irinotekaninfusionen.

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

**Förstoppning** har observerats hos mindre än 10 % av patienterna.

**Neutropeni** observerades hos 78,7 % av patienterna och var svår (neutrofiler < 500 celler/mm<sup>3</sup>) hos 22,6 % av patienterna. Av de cykler som kunde utvärderas hade 18 % ett neutrofiltal på under 1 000 celler/mm<sup>3</sup>, inklusive 7,6 % med ett neutrofiltal på < 500 celler/mm<sup>3</sup>.

Total återhämtning hade vanligtvis uppnåtts dag 22.

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

**Infektioner** uppstod hos cirka 10,3 % av patienterna (2,5 % av cyklerna) och associerades med svår neutropeni hos cirka 5,3 % av patienterna (1,1 % av cyklerna), och ledde till dödsfall i 2 fall.

**Anemi** rapporterades hos cirka 58,7 % av patienterna (8 % med hemoglobin < 8 g/dl och 0,9 % med hemoglobin < 6,5 g/dl).

**Trombocytopeni** (< 100 000 celler/mm<sup>3</sup>) observerades hos 7,4 % av patienterna och 1,8 % av cyklerna med 0,9 % med trombocytantal ≤ 50 000 celler/mm<sup>3</sup> och 0,2 % av cyklerna.

Nästan alla patienter hade återhämtat sig dag 22.

### **Akut kolinergiskt syndrom**

Allvarligt, övergående, akut kolinergiskt syndrom observerades hos 9 % av patienterna som behandlades med monoterapi.

**Asteni** var svår hos mindre än 10 % av patienterna som behandlades med monoterapi. Orsakssambandet med irinotekan har inte fastställts.

**Pyrex** utan förekomst av infektion och utan samtidig svår neutropeni uppstod hos 12 % av patienterna som behandlades med monoterapi.

### **Laboratorie tester**

Övergående och milda till måttliga ökning av antingen transaminaser, alkaliskt fosfat eller bilirubin i serum observerades hos 9,2 %, 8,1 % respektive 1,8 % av patienterna, utan förekomst av progressiv levermetastas.

Övergående och milda till måttliga ökning av kreatinin i serum har observerats hos 7,3 % av patienterna.

## **KOMBINATIONSBEHANDLING**

De biverkningar som beskrivs i detta avsnitt gäller för irinotekan.

Det finns inga belägg för att säkerhetsprofilen för irinotekan påverkas av cetuximab eller vice versa. De rapporterade biverkningar som tillkom vid kombinationsterapi med cetuximab var de som förväntades med cetuximab (såsom akneliknande utslag, 88 %). Se också respektive produktresumé för information om biverkningar av irinotekan i kombination med cetuximab.

Läkemedelsbiverkningar 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 kapecitabin som monoterapi, inkluderar: *mycket vanliga, samtliga biverkningsgrader: trombos/emboli; vanliga, samtliga biverkningsgrader: överkänslighet, hjärtischemi/-infarkt; vanliga, biverkningsgrad 3 och 4: febril neutropeni*. För fullständig information om biverkningar av kapecitabin hänvisas till produktresumén för kapecitabin.

Biverkningar av grad 3 och 4 rapporterades hos patienter behandlade med kapecitabin i kombination med irinotekan och bevacizumab, utöver de som observerats vid monoterapi med kapecitabin eller som har observerats med högre frekvens jämfört med kapecitabin som monoterapi, inkluderar: *vanliga, biverkningsgrad 3 och 4: neutropeni, trombos/emboli, hypertoni och hjärtischemi/-infarkt*. För fullständig information om biverkningar av kapecitabin och bevacizumab hänvisas till respektive produktresumé.

Hypertoni av grad 3 var den huvudsakliga risken vid tillägg av bevacizumab till bolusdosen av irinotekan/5-FU/folinsyra. Med denna behandlingsregim sågs även en liten ökning av kemoterapibiverkningarna diarré och leukopeni av grad 3/4 jämfört med de patienter som fick bolusdos av

endast irinotekan/5-FU/folinsyra. För mer information om biverkningar vid kombination med bevacizumab hänvisas till produktresumén för bevacizumab.

Irinotekan har studerats i kombination med 5-FU och folinsyra för metastaserande kolorektal cancer.

Säkerhetsdata gällande biverkningar från kliniska studier uppvisar mycket vanligt förekommande, möjligtvis eller troligtvis relaterade, biverkningar av NCI-grad 3 eller 4 i organsystemen blodet och lymfsystemet, magtarmkanalen samt hud och subkutan vävnad.

Följande biverkningar anses vara möjligtvis eller troligtvis relaterade till administrering av irinotekan och har rapporterats av 145 patienter som behandlats med irinotekan i kombination med 5FU/folinsyra varannan vecka i den rekommenderade dosen 180 mg/m<sup>2</sup>.

<b>Biverkningar rapporterade med irinotekan i kombinationsbehandling (180 mg/m<sup>2</sup> varannan vecka)</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Frekvenskategori</b>	<b>Biverkning</b>
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	Kolinergiskt syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Mycket vanliga	Kräkningar
	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Förstoppning
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation
	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Pyrexia
Utredningar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminasnivåer (ALT och AST)
	Mycket vanliga	Förhöjd bilirubinnivå i blodet
	Mycket vanliga	Förhöjd nivå av alkaliskt fosfat i blodet

### **Beskrivning av valda biverkningar (kombinationsbehandling)**

**Svår diarré** observerades hos 13,1 % av patienterna som följde rekommendationerna för hantering av diarré. Av de cykler som kunde utvärderas hade 3,9 % svår diarré.

Lägre förekomst av svårt **illamående** och svåra **kräkningar** observerades (2,1 % respektive 2,8 % av patienterna).

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

**Neutropeni** observerades hos 82,5 % av patienterna och var svår (neutrofil  $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>) hos 9,8 % av patienterna. Av de cykler som kunde utvärderas hade 67,3 % ett neutrofil på under 1 000 celler/mm<sup>3</sup>, inklusive 2,7 % med ett neutrofil på  $< 500$  celler/mm<sup>3</sup>. Total återhämtning nåddes vanligtvis inom 7-8 dagar.

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

**Infektioner** förekom hos cirka 2 % av patienterna (0,5 % av cyklerna) och associerades med svår neutropeni hos cirka 2,1 % av patienterna (0,5 % av cyklerna), och ledde till dödsfall i 1 fall.

**Anemi** rapporterades hos 97,2 % av patienterna (2,1 % med hemoglobin  $< 8$  g/dl).

**Trombocytopeni** ( $< 100 000$  celler/mm<sup>3</sup>) observerades hos 32,6 % av patienterna och 21,8 % av cyklerna. Ingen svår trombocytopeni ( $< 50 000$  celler/mm<sup>3</sup>) har observerats.

**Akut kolinergiskt syndrom** Allvarligt, övergående, akut kolinergiskt 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 fastställts.

**Pyrexia utan förekomst av infektion** och utan samtidig svår neutropeni förekom hos 6,2 % av patienterna som fick kombinationsbehandling.

**Laboratorie tester** Övergående serumnivåer (grad 1 och 2) av antingen ALAT, ASAT, alkaliskt fosfatas eller bilirubin observerades hos 15 %, 11 %, 11 % respektive 10 % av patienterna, utan progredierande levermetastaser. Övergående grad 3 observerades hos 0 %, 0 %, 0 % respektive 1 % av patienterna. Inga grad 4 observerades.

Mycket sällsynta fall av ökad nivå av amylas och/eller lipas har rapporterats.

Sällsynta fall av hypokalemi och hyponatremi, till största delen relaterade till diarré och kräkningar, har rapporterats.

## ÖVRIGA BIVERKNINGAR SOM RAPPORTERATS I KLINISKA STUDIER MED VECKOVIS BEHANDLINGSREGIM MED IRINOTEKAN

Följande ytterligare läkemedelsrelaterade händelser har rapporterats i kliniska studier med irinotekan: smärta, sepsis, anorektal sjukdom, kandidainfektion i magtarmkanalen, hypomagnesemi, utslag, tecken i hud, gångrubbning, förvirring, huvudvärk, synkope, hudrodnad, bradykardi, urinvägsinfektion, smärta i bröstet, ökat gammaglutamyltransferas, extravasation och tumörlyssyndrom, hjärt-kärlsjukdomar (angina pectoris, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, hjärtischemi, perifer kärlsjukdom, kärlsjukdom), och tromboemboliska händelser (arteriell trombos, hjärninfarkt, stroke, djup ventrombos, perifer embolism, lungembolism, tromboflebit, trombos, och plötslig död) (se avsnitt 4.4).

## ÖVERVAKNING EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Biverkningsfrekvenser från övervakning efter godkännande för försäljning är okända (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning
Infektioner och infestationer	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pseudomembranös kolit, varav ett fall har dokumenterats bakteriologiskt (<i>Clostridium difficile</i>)</li><li>• Sepsis</li><li>• Svampinfektioner *</li><li>• Virusinfektioner †</li></ul>
Blodet och lymfsystemet	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocytopeni med antikroppar mot trombocyter</li></ul>
Immunsystemsjukdomar	<ul style="list-style-type: none"><li>• Överkänslighet</li><li>• Anafylaktisk reaktion</li></ul>
Metabolism och nutrition	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dehydrering (p.g.a. diarré och kräkningar)</li><li>• Hypovolemi</li></ul>

<p>Centrala och perifera nervsystemet</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Talstörningar, generellt övergående. I vissa fall hänfördes fallet till det kolinergeriska syndrom som observerades under eller strax efter infusion av irinotekan</li> <li>• Parestesi</li> <li>• Ofrivilliga muskelkontraktioner</li> </ul>
<p>Hjärtsjukdomar</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertoni (under eller efter infusion)</li> <li>• Kardiogen chock<sup>‡</sup></li> </ul>
<p>Vaskulära sjukdomar</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotoni<sup>‡</sup></li> </ul>
<p>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitiell lungsjukdom som visar sig som lunginfiltration är ovanligt under irinotekanbehandling; tidiga effekter som dyspné har rapporterats (se avsnitt 4.4).</li> <li>• Dyspné (se avsnitt 4.4)</li> <li>• Hicka</li> </ul>

<p>Magtarmkanalen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tarmobstruktion</li> <li>• Ileus: fall av ileus utan föregående kolit har också rapporterats</li> <li>• Megakolon</li> <li>• Gastrointestinal blödning</li> <li>• Kolit; i vissa fall komplicerades kolit av sårbildning, blödning, ileus eller infektion.</li> <li>• Tyflit</li> <li>• Ischemisk kolit</li> <li>• Ulcerös kolit</li> <li>• Ökade pankreasenzym, med eller utan symtom</li> <li>• Perforation av tarm</li> </ul>
<p>Lever och gallvägar</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Steatohepatit</li> <li>• Hepatisk steatos</li> </ul>
<p>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hudreaktioner</li> </ul>
<p>Muskuloskeletala systemet och bindväv</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kramper</li> </ul>

Njur- och urinvägssjukdomar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt, generellt hos patienter som drabbas av infektion och/eller volymminskning p.g.a. svåra gastrointestinala toxiciteter<sup>‡</sup></li> <li>• Njursvikt<sup>‡</sup></li> </ul>
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktionen på infusionsstället</li> </ul>
Utredningar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ökat amylas</li> <li>• Ökat lipas</li> <li>• Hypokalemi</li> <li>• Hyponatremi, oftast relaterad till diarré och kräkningar</li> <li>• Ökade transaminaser (dvs. ASAT och ALAT) i frånvaro av progredierande levermetastaser har rapporterats i mycket sällsynta fall.</li> </ul>
<p>*t.ex. pneumoni orsakad av Pneumocystis jirovecii, lungaspergillos, systemisk kandida.  <sup>†</sup>t.ex. Herpes zoster, influensa, återaktivering av hepatit B, kolit orsakad av cytomegalovirus.  <sup>‡</sup> Enstaka fall av njursvikt, hypotoni eller kardiologisk chock har observerats hos patienter som drabbats av dehydrering i samband med diarré och/eller kräkningar, eller sepsis.</p>	

### Rapportering av biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Det har förekommit rapporter på överdosering med doser upp till ungefär två gånger den rekommenderade terapeutiska dosen, vilket kan få dödlig utgång. De viktigaste biverkningar som rapporterades var svår neutropeni och svår diarré.

### Behandling

Det finns ingen känd antidot mot irinotekan. Maximalt stödande behandling bör sättas in för att förebygga dehydrering på grund av diarré och för att behandla infektiösa komplikationer.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, topoisomeras 1 (TOP1) –hämmare, ATC-kod: L01CE02

### Verkningsmekanism

Irinotekan är ett semisyntetiskt derivat av kamptotecin. Det är ett antineoplastiskt medel som verkar som en specifik hämmare av DNA-topoisomeras I. Det metaboliseras i de flesta vävnader av karboxylesteras till metaboliten SN-38, som har visat sig vara mer aktiv än irinotekan i renat topoisomeras I och mer cytotoxiskt än irinotekan mot flera murina och humana tumörcellinjer. Hämmningen av DNA-topoisomeras I med irinotekan eller SN-38 omfattar enkelsträngsbrott på DNA, vilket blockerar DNA-replikationsgaffeln och är orsak till cytotoxiciteten. Denna cytotoxiska aktivitet har visat sig vara tidsberoende och specifik för S-fasen.

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

Dessutom har irinotekan en bred tumörhämmande effekt *in vivo* i murina tumörmodeller (duktalt P03-adenokarcinom i pankreas, MA16/C-mammar-adenokarcinom, C38- och C51-kolon-adenokarcinom) och på humana xenograft (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).

### Farmakodynamisk effekt

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

### Klinisk effekt och säkerhet

#### **Vid kombinationsterapi som första linjens behandling av metastatisk kolorektalcancer**

##### **Vid kombinationsterapi med folinsyra och 5-fluorouracil**

En fas III-studie genomfördes på 385 tidigare obehandlade patienter med metastatisk kolorektal cancer som behandlades antingen med dosering varannan vecka (se avsnitt 4.2) eller dosering varje vecka. Vid dosering varannan vecka gavs irinotekan dag 1 i dosen 180 mg/m<sup>2</sup> en gång varannan vecka följt av infusion med folinsyra (200 mg/m<sup>2</sup> som intravenös infusion under 2 timmar) och 5-fluorouracil (400 mg/m<sup>2</sup> som en intravenös bolusinjektion, följt av 600 mg/m<sup>2</sup> som intravenös infusion under 22 timmar). Dag 2 gavs folinsyra och 5-fluorouracil i samma doser och enligt samma schema. Vid behandling varje vecka gavs irinotekan i dosen 80 mg/m<sup>2</sup> följt av infusion med folinsyra (500 mg/m<sup>2</sup> som intravenös infusion under två timmar) och därefter 5-FU (2 300 mg/m<sup>2</sup> som intravenös infusion under 24 timmar) i sex veckor.

I prövningen på kombinationsterapi med de 2 ovan beskrivna regimerna utvärderades effekten av irinotekan hos 198 behandlade patienter:

	Kombinerade regimer (n=198)		Behandling varje vecka (n=50)		Behandling varannan vecka (n=148)	
	Irinotekan + 5-FU/ folinsyra)	5-FU/ folinsyra	Irinotekan + 5-FU/ folinsyra)	5-FU/ folinsyra	Irinotekan + 5-FU/ folinsyra)	5-FU/ folinsyra
Responsfrekvens (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p-värde	< 0,001		0,045		0,005	
Mediantid till progression (månader)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-värde	< 0,001		NS		0,001	
Medianduration av respons (månader)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-värde	NS		0,043		NS	
Medianduration av respons och stabilisering (månader)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-värde	< 0,001		NS		0,003	
Mediantid till behandlingssvikt (månader)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-värde	0,0014		NS		< 0,001	
Medianöverlevnad (månader)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-värde	0,028		NS		0,041	

\* enligt per protokollpopulationsanalys; 5-FU = 5-fluorouracil; NS = ej signifikant

Vid behandling varje vecka var incidensen av svår diarré 44,4 % hos patienter som behandlats med irinotekan i kombination med 5-FU/folinsyra och 25,6 % hos patienter som behandlats med 5-FU/folinsyra ensamt. Incidensen av svår neutropeni (neutrofilantal < 500 celler/mm<sup>3</sup>) var 5,8 % hos patienter som behandlats med irinotekan i kombination med 5-FU/folinsyra och 2,4 % hos patienter som behandlats med 5-FU/folinsyra ensamt.

Dessutom var mediantiden till definitivt försämrat allmäntillstånd signifikant längre i gruppen som fått kombinationsbehandling med irinotekan än i gruppen som fått 5-FU/folinsyra ensamt (p = 0,046).

Livskvalitet utvärderades i denna fas III-studie med hjälp av formuläret EORTC QLQ-C30. Tiden till definitiv försämring var konsekvent längre i de grupper som behandlats med irinotekan. Utvecklingen av globalt hälsotillstånd/livskvalitet var något bättre i gruppen som fått kombinationsbehandling med irinotekan, även om den inte var signifikant, vilket visade att effekt av kombinationsbehandling med irinotekan kunde uppnås utan att påverka livskvaliteten.

### I kombinationsbehandling med bevacizumab

En randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad klinisk fas III-prövning utvärderade bevacizumab i kombination med irinotekan/5-FU/folinsyra som förstahandsbehandling vid metastatiskt karcinom i kolon eller rektum (Studie AVF2107g). Tillägg av bevacizumab till kombinationen irinotekan/5-FU/folinsyra resulterade i en statistiskt signifikant ökning av den totala överlevnaden. Den kliniska fördelen, mätt som

total överlevnad, observerades i alla fördefinierade undergrupper av patienter, inklusive de som definierats med avseende på ålder, kön, allmäntillstånd, lokalisering av primärtumör, antal involverade organ och durationen av den metastatiska sjukdomen. Se även produktresumén för bevacizumab. Effektdata från Studie AVF2107g sammanfattas i tabellen nedan.

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotekan/5-FU/folinsyra + placebo	Arm 2 Irinotekan/5-FU/folinsyra + bevacizumab <sup>a</sup>
Antal patienter	411	402
Total överlevnad		
Mediantid (månader)	15,6	20,3
95 % konfidensintervall	14,29–16,99	18,46 – 24,18
Risikkvot <sup>b</sup>		0,660
p-värde		0,00004
Progressionsfri överlevnad		
Mediantid (månader)	6,2	10,6
Risikkvot <sup>b</sup>		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

<sup>a</sup> 5 mg/kg varannan vecka; <sup>b</sup> Relativt kontrollarmen.

### Vid kombinationsterapi med cetuximab

EMR 62 202-013: Denna randomiserade studie på patienter med metastatisk kolorektalcancer som tidigare inte hade fått någon behandling för sin metastaserade sjukdom jämförde kombinationen av cetuximab och irinotekan plus infusion av 5-fluorouracil/folinsyra (5-FU/FA) (599 patienter) med patienter som fick samma kemoterapi enbart (599 patienter). Andelen patienter med KRAS vildtyp-tumörer från patientpopulationen med utvärderingsbar KRAS-status var 64 %.

Effektdata för denna studie sammanfattas i tabellen nedan:

Variabel/statistik	Hela populationen		KRAS vildtyp-population	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
<b>ORR</b>				
% (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	
<b>PFS</b>				
Risikkvot (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 infusion av 5-FU/FA, ORR = objektiv responsfrekvens (patienter med fullständig eller partiell respons), PFS = progressionsfri överlevnadstid

### Vid kombinationsterapi med kapecitabin

Data från en randomiserad, kontrollerad fas III-studie (CAIRO) stödjer användning av kapecitabin med en startdos på 1 000 mg/m<sup>2</sup> under 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan som första linjens behandling för patienter med metastaserad kolorektalcancer. Åttahundratjugo (820) patienter randomiserades till antingen sekventiell behandling (n = 410) eller kombinationsterapi (n = 410). Den sekventiella behandlingen bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1 250 mg/m<sup>2</sup> 2 gånger dagligen under 14 dagar), andra linjens behandling med irinotekan (350 mg/m<sup>2</sup> dag 1) och tredje linjens behandling med en kombination av kapecitabin (1 000 mg/m<sup>2</sup> 2 gånger dagligen under 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> dag 1). Kombinationsterapi bestod av första linjens behandling med kapecitabin (1 000 mg/m<sup>2</sup> 2 gånger dagligen under 14 dagar) i kombination med irinotekan (250 mg/m<sup>2</sup> dag 1) (XELIRI) och andra linjens behandling med kapecitabin (1 000 mg/m<sup>2</sup> 2 gånger dagligen under 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> dag 1). Alla behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. För första linjens behandling var medianen för progressionsfri överlevnad i intent-to-treat-populationen 5,8 månader (95 % KI, 5,1-6,2 månader) för monoterapi med kapecitabin och 7,8 månader (95 % KI, 7,0-8,3 månader) för XELIRI (p = 0,0002).

Data från en interimanalys av en randomiserad, kontrollerad, multicenterstudie i fas II (AIO KRK 0604) stödjer användningen av kapecitabin med en startdos på 800 mg/m<sup>2</sup> under 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab som första linjens behandling av patienter med metastatisk kolorektalcancer.

Etthundrafemton (115) patienter randomiserades till behandling med kapecitabin i kombination med irinotekan (XELIRI) och bevacizumab: kapecitabin (800 mg/m<sup>2</sup> 2 gånger dagligen under 2 veckor följt av en vilofas på 7 dagar), irinotekan (200 mg/m<sup>2</sup> som en infusion under 30 minuter dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en infusion under 30-90 minuters dag 1 var tredje vecka). Totalt randomiserades 118 patienter till behandling med kapecitabin i kombination med oxaliplatin plus bevacizumab: kapecitabin (1 000 mg/m<sup>2</sup> 2 gånger dagligen under 2 veckor följt av en viloperiod på 7 dagar), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> som en infusion under 2 timmar dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en infusion under 30-90 minuters 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). Den sammantagna responsfrekvensen (fullständig respons plus partiell respons) var 45 % (XELOX plus bevacizumab) jämfört med 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

### Vid monoterapi som andra linjens behandling av metastatisk kolorektalcancer

Kliniska fas II/III-studier genomfördes med behandling var 3:e vecka av mer än 980 patienter med metastatisk kolorektal cancer som sviktat på tidigare behandling med 5-FU. Effekten av irinotekan utvärderades hos 765 patienter med dokumenterad progression under behandling med 5-FU när de började i studien.

Fas III-prövningar	Irinotekan mot bästa stödjande vård			Irinotekan mot 5-FU		
	Irinotekan n = 183	Bästa stödjande vård n = 90	p-värde	Irinotekan n = 127	5-FU n = 129	p-värde
Progressionsfri överlevnad vid 6 månader (%)	NA	NA		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; NA = ej relevant

I fas II-studier, genomförda på 455 patienter som behandlades var 3:e vecka, var den progressionsfria överlevnaden vid 6 månader 30 % och medianöverlevnaden var 9 månader. Mediantiden till progression var 18 veckor.

Dessutom har icke jämförande fas II-studier genomförts på 304 patienter med behandling varje vecka med dosen 125 mg/m<sup>2</sup> administrerad som en intravenös infusion under 90 minuter i 4 på varandra följande veckor följda av en tvåveckors viloperiod. I dessa studier var mediantiden till progression 17 veckor och medianöverlevnaden var 10 månader.

En liknande biverkningsprofil har observerats vid behandling varje vecka av 193 patienter med startdosen 125 mg/m<sup>2</sup>, jämfört med en dos var 3:e vecka. Mediantiden till den första flytande avföringen var 11 dagar.

### **I kombination med cetuximab efter behandlingssvikt på irinotekan inklusive cytotoxisk behandling**

Effekten av kombinationen av cetuximab och irinotekan undersöktes i två kliniska studier. Totalt 356 patienter med metastatisk kolorektal cancer som uttryckte EGFR, vilka nyligen hade sviktat på irinotekaninnehållande cytotoxisk behandling, fick kombinationsbehandling. Patienterna hade ett värde på minst 60 % enligt Karnofskys skattningsskala för hälsotillstånd, men majoriteten hade ett värde på  $\geq 80$  % enligt Karnofskys skattningsskala.

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

IMCL CP02-9923: Denna öppna studie med en enkel behandlingsarm undersökte kombinationsterapi hos 138 patienter.

Effektdata från dessa studier sammanfattas i tabellen nedan:

Studie	n	ORR		DCR		PFS (månader)		OS (månader)	
		n (%)	95 % KI	n (%)	95 % KI	Median	95 % KI	Median	95 % KI
<b>Cetuximab + irinotekan</b>									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
<b>Cetuximab</b>									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1
KI = konfidensintervall; DCR = sjukdomskontroll (patienter med komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom i minst 6 veckor); ORR = objektiv responsfrekvens (patienter med komplett respons eller partiell respons); OS = total överlevnadstid; PFS = progressionsfri överlevnad									

Effekten av kombinationen cetuximab och irinotekan var bättre än effekten av cetuximab som monoterapi när det gällde objektiv respons (ORR), sjukdomskontroll (DCR) och progressionsfri överlevnad (PFS). I den randomiserade prövningen visades inga effekter på total överlevnad (riskkvot 0,91; p = 0,48).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

I slutet av infusionen, med den rekommenderade dosen 350 mg/m<sup>2</sup>, var de högsta genomsnittliga koncentrationerna av irinotekan och SN-38 i plasma 7,7 µg/ml respektive 56 ng/ml, och det genomsnittliga värdet för ytan under kurvan (AUC) var 34 µg·timme/ml respektive 451 ng·timme/ml. En stor variation mellan individer i farmakokinetiska parametrar observeras vanligtvis för SN-38.

### Distribution

I fas I-studien med 60 patienter som fick behandlingsregimen 30 minuters intravenös infusion av 100-750 mg/m<sup>2</sup> var 3:e vecka var distributionsvolymen vid steady state (V<sub>ss</sub>) 157 l/m<sup>2</sup>.

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

### Metabolism

Massbalans- och metabolismstudier med <sup>14</sup>C-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 % i urinen.

Två metaboliska vägar står för vardera minst 12 % av dosen:

- Hydrolys med karboxylesteras till den aktiva metaboliten SN-38, som främst elimineras genom glukuronidering och vidare genom biliär och renal utsöndring (mindre än 0,5 % av irinotekandosen). SN-38-glukuronid hydrolyseras troligen därefter i tarmen.
- Cytokrom P450 3A-enzymberoende oxidationer resulterar i öppnandet av den yttre piperidinringen vid 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. Endast SN-38 har signifikant cytotoxisk aktivitet.

### Eliminering

I en fas I-studie på 60 patienter där dosen 100 – 750 mg/m<sup>2</sup> gavs som intravenös infusion var 3:e vecka, visade irinotekan en bifasisk eller trifasisk elimineringsprofil. Genomsnittlig plasmaclearance var 15 liter/timme/m<sup>2</sup>. Genomsnittlig halveringstid 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 elimineringsprofil med en genomsnittlig terminal halveringstid på 13,8 timmar.

Clearance av irinotekan sjunker med omkring 40 % hos patienter med bilirubinemi med bilirubinvärden mellan 1,5 och 3 gånger det övre normalvärdet. Hos dessa patienter leder en irinotekandos på 200 mg/m<sup>2</sup> till en läkemedelsexponering i plasma, vilken är jämförbar med vad som observeras med 350 mg/m<sup>2</sup> hos cancerpatienter med normala levervärden.

### Linjäritet/icke-linjäritet

En populationsfarmakokinetisk analys av irinotekan har genomförts på 148 patienter med metastatisk kolorektal cancer, behandlade med olika scheman och olika doser i fas II-prövningar. Farmakokinetiska parametrar uppskattade med en trekompartimentmodell liknade dem som observerades i fas I-studier. Alla studier har visat att exponeringen för irinotekan och SN-38 ökar proportionellt med den administrerade dosen av irinotekan. Deras farmakokinetik är oberoende av antalet tidigare cykler och av administreringsschemat.

### Farmakokinetiska/farmakodynamiska data

Intensiteten av de huvudsakliga biverkningarna som uppstår med irinotekan (t.ex. leukoneutropeni och diarré) har samband med exponeringen (AUC) för läkemedlet och metaboliten SN-38. Signifikanta korrelationer observerades mellan hematologisk toxicitet (minskat antal vita blodkroppar och neutrofiler vid lägsta nivån) eller diarréintensitet och AUC-värden för både irinotekan och metaboliten SN-38 vid monoterapi.

### Patienter med nedsatt UGT1A1-aktivitet:

Uridindifosfatglukuronyltransferas 1A1 (UGT1A1) deltar i den metabola inaktiveringen av SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan, till inaktiv SN-38-glukuronid (SN-38G). UGT1A1-genen är starkt polymorf, vilket leder till att olika individer har olika metabol kapacitet. De mest välkarakteriserade

genetiska UGT1A1-varianterna är UGT1A1 och UGT1A\*6. Dessa varianter och andra medfödda brister i UGT1A1-uttryck (såsom Gilberts syndrom och Crigler-Najjar) är associerade med reducerad aktivitet av detta enzym.

Patienter som är långsamma UGT1A1-metaboliserare (t.ex. homozygota för UGT1A1\*28- eller \*6-varianten) löper ökad risk för allvarliga biverkningar såsom neutropeni och diarré efter administrering av irinotekan, som en följd av SN-38-ackumulering. Enligt data från flera metaanalyser är risken högre för patienter som får irinotekandoser > 180 mg/m<sup>2</sup> (se avsnitt 4.4).

För att kunna identifiera patienter med ökad risk för allvarlig neutropeni och diarré, kan UGT1A1-genotypning användas. Homozygot UGT1A1\*28 förekommer med en frekvens på 8–20 % i populationerna i Europa, Afrika, Främre orienten och de latinska länderna. \*6-varianten saknas nästan helt i dessa populationer. I den östasiatiska populationen är frekvensen av \*28/\*28 cirka 1–4 %, 3–8 % för \*6/\*28 och 2–6 % för \*6/\*6. I den central- och sydasiatiska populationen är frekvensen av \*28/\*28 cirka 17 %, 4 % för \*6/\*28 och 0,2 % för \*6/\*6.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irinotekan och SN-38 har visats vara mutagena både *in vitro* i kromosomavvikelsestest på CHO-celler och *in vivo* i mikrokärntest på mus. De har dock inte visat någon mutagenicitet i Ames test.

Hos råttor som behandlades en gång i veckan i 13 veckor med den högsta dosen 150 mg/m<sup>2</sup> (vilken är mindre än hälften av den rekommenderade dosen till människa) rapporterades inga behandlingsrelaterade tumörer 91 veckor efter avslutad behandling.

Toxicitetsstudier med enkeldos och upprepade doser av irinotekan har genomförts på mus, råttor och hund. De huvudsakliga toxiska effekterna observerades i de hematologiska och lymfatiske systemen. Hos hund rapporterades fördröjd diarré i samband med atrofi och fokal nekros av tarmslimhinnan. Alopeci observerades också hos hund. Dessa effekters svårighetsgrad var dosrelaterad och reversibel.

#### Reproduktion

Irinotekan var teratogent hos råttor och kanin vid doser som var lägre än den terapeutiska dosen till människa. Ungar till behandlade råtthonor med yttre avvikelser uppvisade nedsatt fertilitet. Detta sågs inte hos morfologiskt normala ungar. Hos dräktiga råttor sågs minskad placentavikt och hos avkomman minskad livsduglighet hos foster och ökade beteendevikelser.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E420)

Mjölksyra

Natriumhydroxid (för justering till pH 3,5)

Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

## Utspätt läkemedel (infusionsvätska, lösning)

Efter spädning i 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning visats i upp till 6 timmar vid rumstemperatur (ca 25 °C) och i omgivningsljus eller 48 timmar om infusionsvätskan förvaras kallt (ca 2 °C – 8 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionsvätskan användas omedelbart. Om infusionsvätskan inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar, och ska normalt inte vara längre än 6 timmar vid rumstemperatur eller 24 timmar vid 2 °C – 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Irinotecan medac 40 mg:

2 ml injektionsflaska av brunt glas med förslutning av halobutylgummi, klädd med ett lager inert fluorpolymer på insidan. Förpackning med en injektionsflaska.

Irinotecan medac 100 mg:

5 ml injektionsflaska av brunt glas med förslutning av halobutylgummi, klädd med ett lager inert fluorpolymer på insidan. Förpackning med en injektionsflaska.

Irinotecan medac 300 mg:

15 ml injektionsflaska av brunt glas med förslutning av halobutylgummi, klädd med ett lager inert fluorpolymer på insidan. Förpackning med en injektionsflaska.

Irinotecan medac 500 mg:

25 ml injektionsflaska av brunt glas med förslutning av halobutylgummi, klädd med ett lager inert fluorpolymer på insidan. Förpackning med en injektionsflaska.

Irinotecan medac 1 000 mg:

50 ml injektionsflaska av brunt glas med förslutning av halobutylgummi, klädd med ett lager inert fluorpolymer på insidan. Förpackning med en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Liksom andra antineoplastiska medel måste Irinotecan medac beredas och hanteras med försiktighet. Glasögon, mask och handskar måste användas.

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

### Beredning av intravenös lösning

Liksom alla andra injicerbara läkemedel måste Irinotecan medac infusionsvätska beredas aseptiskt (se avsnitt 6.3).

Om fällning observeras i injektionsflaskorna eller efter spädning, ska produkten kasseras enligt standardrutiner för cytotoxiska medel.

Beräknad mängd Irinotecan medac koncentrat till infusionsvätska dras aseptiskt upp från injektionsflaskan med en kalibrerad spruta och injiceras i en 250 ml infusionspåse eller infusionsflaska innehållande antingen 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. Infusionsvätskan ska därefter blandas väl genom att infusionspåsen eller infusionsflaskan roteras för hand.

#### Avfallshantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala riktlinjer.  
Endast för engångsbruk.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

24766

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 01 juli 2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 05 januari 2018

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

02.02.2023