

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Irinotecan Pfizer 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Konsentraatti sisältää 20 mg/ml irinotekaanihydrokloriditrihydraattia vastaten 17,33 mg/ml irinotekaania.

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 34,66 mg irinotekaania vastaten 40 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (40 mg / 2 ml).

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 86,65 mg irinotekaania vastaten 100 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (100 mg / 5 ml).

Yksi 25 ml:n injektiopullo sisältää 433,25 mg irinotekaania vastaten 500 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (500 mg / 25 ml).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

sorbitoli (E420): 45,0 mg/ml

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo. ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

pH: 3,0–3,8

Osmolaliteetti: 276 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Irinotekaani on tarkoitettu pitkälle edenneen kolorektaalisyövän hoitoon:

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

Irinotekaaniin ja setuksimabin yhdistelmää käytetään epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ilmentävän, RAS-villityypin metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon potilaille, jotka eivät ole

aikaisemmin saaneet hoitoa metastasoituneeseen syöpään tai kun irinotekaaania sisältävä sytotoksinen hoito on epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

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

Irinotekaaania käytetään yhdessä kapesitabiinin kanssa sekä yhdessä tai ilman bevasitsumabia ensilinjan hoitona metastasoituneessa kolorektaalisyövässä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Annostussuositus

Tässä valmisteyhteenvedossa mainitut irinotekaaniannokset viittaavat mg:aan irinotekaanihydrokloritrihydraattia.

Yksilääkehoito (aiemmin hoidetuilla potilailla)

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

Yhdistelmähoidossa (potilailla, joita ei ole aiemmin hoidettu)

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

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

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

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

Potilaalle annetaan normaalisti sama irinotekaaniannos kuin aiemman irinotekaaania sisältäneen hoito-ohjelman viimeisten hoitajaksojen aikana. Irinotekaaania saa antaa aikaisintaan yhden tunnin kuluttua setuksimabi-infuusion päättymisestä.

Katso bevasitsumabi-valmisteen annostus ja antotapa sen valmisteyhteenvedosta.

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

Annostuksen sovittaminen:

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

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

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

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

Setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoidossa on noudatettava kyseisen setuksimabi-valmisteen valmisteyhteenvedon mukaisia suosituksia annostuksen muuttamisesta.

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

Hoidon kesto

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

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Yksilääkehoito:

Suorituskykyluokan ≤ 2 potilailla, joiden bilirubiiniarvot ovat kohonneet (korkeintaan 3 kertaa viitealueen yläraja), tulee irinotekaanin aloitusannosta pienentää veren bilirubiiniarvojen mukaisesti. Irinotekaanin puhdistuma (ks. kohta 5.2) on alentunut potilailla, joilla on hyperbilirubinemia ja protrombiiniaika on 50 % normaalia suurempi. Tämän vuoksi hematologisen toksisuuden vaara on suurentunut. Tällä potilasryhmällä tulee seurata täydellistä verenkuvaa viikoittain.

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

Tietoja maksan vajaatoimintapotilaista, joita on hoidettu irinotekaanilla yhdistelmässä, ei ole saatavissa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät

Erityisiä farmakokineettisiä tutkimuksia vanhuksilla ei ole tehty. Annos on kuitenkin määritettävä huolellisesti tässä potilasryhmässä, koska elintoimintojen heikkenemistä esiintyy tavallista useammin. Tämä potilasryhmä tarvitsee tehokkaampaa seurantaa. (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 (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Bilirubiiniarvo on >3 kertaa normaaliarvon yläraja (ks. kohta 4.4).
- Vaikea luuytimen vajaatoiminta.
- WHO:n suorituskykyluokka on >2.
- Mäkikuisman samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).
- Elävät heikennetyt rokotteet (ks. kohta 4.5).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Irinotekaanihoito tulee antaa sytostaattihoitoon erikoistuneessa yksikössä syöpälääkitykseen perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Tunnettujen haittatapahtumien luonteesta ja yleisyydestä johtuen irinotekaaania määrätään seuraavissa tapauksissa vasta sen jälkeen, kun hoidon odotettavissa olevia hyötyjä ja mahdollisia riskejä on punnittu:

- Riskiryhmään kuuluvilla potilailla, erityisesti niillä, joilla WHO:n suorituskykyluokka = 2.
- Muutamissa harvinaisissa tapauksissa, joissa potilas ei todennäköisesti noudata haittatapahtumien hoitoon liittyviä suosituksia (viivästyneen ripulin ilmaantuessa tarve välittömään ja pidettyneeseen ripulihoitoon yhdistettynä runsaaseen nesteytykseen). Tällaisille potilaille suositellaan tarkkaa sairaalaseurantaa.

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

Viivästynyt ripuli

Potilaalle on kerrottava myöhemmästä ripuliriskistä, jolloin ripuli voi alkaa yli 24 tunnin kuluttua irinotekaanihoidosta, milloin tahansa ennen seuraavaa hoitojaksoa. Yksinään käytettäessä aika (mediaani) ensimmäisen ripuliulosteen ilmenemiseen oli vuorokausi 5 irinotekaani-infuusion jälkeen. Potilaiden tulisi ilmoittaa pikaisesti hoitavalle lääkärilleen sen ilmaantumisesta ja aloittaa heti asianmukainen hoito.

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

Heti ensimmäisen ripuliulosteen jälkeen potilaan tulee ryhtyä juomaan runsaasti elektrolyyttejä sisältäviä juomia ja asianmukainen ripulihoito on aloitettava heti. Ripulihoito on määrättävä sillä osastolla, jossa irinotekaania on annettu. Kotiuttamisen jälkeen potilaan tulee hankkia valmiiksi hänelle määrätty lääkevalmisteet, jotta he voivat hoitaa ripulia heti sen ilmaantuessa. Lisäksi potilaan on ilmoitettava mahdollisen ripulin ilmaantumisesta lääkärilleen tai irinotekaanihoidon antaneelle osastolle.

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

Ripulihoidon lisäksi tulee antaa profylaktisesti laajaspektristä antibioottia silloin, kun ripuliin liittyy vaikea neutropenia (neutrofiiliarvo <500 solua/mm³).

Antibioottihoidon lisäksi ripulin hoitamiseksi suositellaan sairaalahoitoa seuraavissa tapauksissa:

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

Loperamidia ei saa antaa profylaktisesti edes potilaille, joilla on aiempien hoitajaksojen aikana esiintynyt viivästynyttä ripulia.

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

Hematologia

Kliinisissä tutkimuksissa NCI CTC asteen 3 ja 4 neutropenia on ollut merkitsevästi yleisempää potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa lantion/vatsan alueelle, kuin niillä, jotka eivät olleet saaneet sellaista sädehoitoa. Potilailla, joilla lähtötasolla seerumin kokonaisbilirubiini oli 1,0 mg/dl tai korkeampi, todennäköisyys saada ensimmäisen hoitajakson aikana asteen 3 tai 4 neutropenia oli myös merkitsevästi suurempi kuin potilailla, joiden bilirubiiniarvot olivat alle 1,0 mg/dl.

Verenkuvaa suositellaan seurattavaksi viikoittain irinotekaanihoidon aikana. Potilaan tulee olla tietoinen neutropeniariskistä ja kuumeen merkityksestä. Kuumeinen neutropenia (lämpö >38 °C ja neutrofiiliarvo $\leq 1\ 000$ solua/mm³) tulee hoitaa kiireellisesti sairaalassa laajaspektrisellä laskimoon annettavalla antibiootilla.

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

Vaikeassa ripulissa infektioiden ja hematologisen toksisuuden riski lisääntyy. Potilaille, joilla on vaikea ripuli, tulisi määrittää täydellinen verenkuvaa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan toimintaa kuvaavat kokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitajaksoa.

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

Pahoinvointi ja oksentelu

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

Akuutti kolinerginen syndrooma

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

Näitä oireita voidaan havaita irinotekaani-infuusion aikana tai hieman sen jälkeen, niiden ajatellaan liittyvän irinotekaani-kantayhdisteen antikoliiniesteraasi-vaikutukseen, ja niiden odotetaan ilmenevän useammin suurilla irinotekaaniannoksilla.

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

Hengityselinsairaudet

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

Ekstravasaatio

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

Iäkkäät

Koska iäkkäillä on usein biologisten toimintojen häiriöitä erityisesti maksan toiminnassa, irinotekaaniannos tulee valita varovasti tässä populaatiossa (ks. kohta 4.2).

Krooninen tulehduksellinen suolistosairaus ja/tai suolitukos

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

Munuaisten vajaatoiminta

Seerumin kreatiniiniarvojen tai veren ureatyypiarvojen nousua on havaittu. Munuaisten akuutin vajaatoiminnan tapauksia on ollut. Nämä tapahtumat on yleensä liitetty infektion komplikaatioihin tai pahoinvointiin, oksenteluun tai ripuliin liittyvään kuivumiseen. On myös raportoitu harvinaisista tapauksista, joissa munuaisten toiminta on heikentynyt tuumorilyysioireyhtymän vuoksi.

Sädehoito

Potilailla, jotka aiemmin ovat saaneet sädehoitoa lantion/vatsan alueelle, myelosuppression riski on suurempi irinotekaaniannon jälkeen. Lääkärien on oltava varovaisia hoitaessaan potilaita, jotka ovat saaneet aiemmin laajaa sädehoitoa (esim. >25 % luuytimeistä saanut sädehoitoa ja 6 viikon sisällä

ennen irinotekaanihoidon aloittamista). Annosta on ehkä säädettävä tässä populaatiossa (ks. kohta 4.2).

Sydänsairaudet

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).

Näin ollen potilaita, joilla on tunnettuja riskitekijöitä, on seurattava tarkasti ja on yritettävä minimoida kaikki muutettavissa olevat riskitekijät (esim. tupakointi, korkea verenpaine ja hyperlipidemia).

Verisuonisairaudet

Irinotekaani on harvinaisissa tapauksissa liitetty tromboembolisiin tapahtumiin (keuhkoembolia, laskimotromboosi ja valtimotromboembolia) potilailla, joilla on useita riskitekijöitä taustalla olevan neoplasman lisäksi.

Muut

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

Harvinaisena on tavattu munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota tai verenkiertokollapsia potilailla, joilla on ollut ripulin ja/tai oksentelun aiheuttama elimistön kuivumistila tai sepsis.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Mäkikuisma: Vähentää plasman SN-38 (irinotekaaniin aktiivinen metaboliitti) tasoja. Eräessä pienessä farmakokineettisessä tutkimuksessa (n = 5) annettiin samanaikaisesti irinotekaania 350 mg/m² ja 900 mg mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*). Tutkimuksessa havaittiin 42 %:n aleneminen irinotekaaniin aktiivisen metaboliitin, SN-38:n plasmakonsentraatiossa. Tämän vuoksi mäkikuismaa ei tule annostella samanaikaisesti irinotekaaniin kanssa.

Elävät, heikennetyt rokotteet (esim. keltakuumerokote): Systeemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden riski. Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista irinotekaanihoidon 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 P450 3A4:n (CYP3A4) voimakkaiden estäjien tai indusoiden 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, karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini tai apalutamidi): pienentyneen irinotekaanin-, SN-38- ja SN-38-glukuronidialtistuksen ja farmakodynaamisten vaikutusten heikentymisen riski. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että CYP3A-entsyymiä indusoiden antikonvulsanttien samanaikainen anto aiheuttaa irinotekaanin, SN-38:n ja SN-38-glukuronidin altistuksen vähenemistä sekä farmakodynaamisen vaikutuksen vähenemistä. Nämä antikonvulsanttien aiheuttamat vaikutukset todettiin SN-38:n ja SN-38G:n AUC:n pienentymisenä 50 % tai enemmän. CYP3A4-entsyymien induktion lisäksi tehostunut glukuronidaatio ja sapen tehostunut erittyminen voi osaltaan vähentää irinotekaanille ja sen metaboliiteille altistumista. Lisäksi fenytoiinia koskien: kouristuksien pahenemisen riski, tämä johtuu sytotoksisten lääkevalmisteiden aikaansaamasta fenytoiinin ruoansulatuskanavasta imeytymisen heikentymisestä.

Voimakkaasti CYP3A4:ää estävät lääkeaineet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli, proteaasin estäjät, klaritromysiini, erytromysiini, telitromysiini): Tutkimus on osoittanut, että ketokonatsolin samanaikainen anto johti siihen, että APC:n AUC pieneni 87 % ja SN-38:n AUC kasvoi 109 % yksinään annettuun irinotekaaniin verrattuna.

UGT1A1:tä estävät lääkeaineet (esim. atatsanaviiri, ketokonatsoli, regorafeniibi): SN-38:n, irinotekaanin aktiivisen metaboliitin, altistuksen suurenemisen riski. Lääkärien tulee ottaa tämä huomioon, jos yhdistelmää ei voida välttää.

Muut CYP3A4:ää estävät lääkeaineet (esim. kritsotiniibi, idelalisibi): Irinotekaanin toksisuuden suurenemisen riski, tämä johtuu irinotekaanin metaboliin heikentymisestä kritsotiniibin tai idelalisibin vaikutuksesta.

Käyttöä koskeva huomio

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

Samanaikaista käyttöä harkittava

Immuunialpaajat (esim. siklosporiini, takrolimuusi): Liiallinen immuunialpaus, jossa on lymfoproliferaation riski.

Hermo-lihasliitoksen salpaajat: Irinotekaanin ja hermo-lihasliitoksen salpaajien välistä yhteisvaikutusta ei voida sulkea pois. Koska irinotekaanilla on koliiniesteraasia estävää vaikutusta, lääkevalmisteet, joilla on koliiniesteraasia estävää vaikutusta, voivat pidentää suksametoniin hermo-lihasliitosta salpaavia vaikutuksia ja ei-depolarisoivien lääkevalmisteiden aikaansaama hermo-lihasliitoksen salpaus voi antagonisoida.

Muut yhdistelmät

5-fluorourasiili/foliinihappo: 5-fluorourasiilin/foliinihapon samanaikainen anto yhdistelmähoidossa ei muuta irinotekaanin farmakokinetiikkaa.

Bevasitsumabi: Tulokset lääkkeiden yhteisvaikutukseen keskittyneestä tutkimuksesta osoittivat, ettei bevasitsumabilla ole merkittävää vaikutusta irinotekaanin ja sen aktiivisen metaboliitin, SN-38:n, farmakokinetiikkaan. Tämä ei kuitenkaan sulje pois mitään mahdollista toksisuuden lisääntymistä niiden farmakologisten ominaisuuksien vuoksi.

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

Syöpälääkkeet (mukaan lukien flusytosiini 5-fluorourasiilin aihiolääkkeenä): Muut syöpälääkkeet, joiden haittavaikutusprofiili on samankaltainen, voivat pahentaa irinotekaanin haittavaikutuksia, kuten luuydinlamaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä 3 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja irinotekaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Irinotekaanin on osoitettu olevan embryotoksinen ja teratogeeninen eläimillä. Näin ollen, eläinkokeista saatujen tulosten ja irinotekaanin vaikutusmekanismin perusteella irinotekaanin ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos tämä on selvästi välttämätöntä.

Imetys

Imettävillä rotilla 14C-irinotekaani erittyi maitoon. Ei tiedetä, erittyykö irinotekaani ihmisen rintamaitoon. Näin ollen, koska haittavaikutuksia voi esiintyä imeväisillä, imetys on keskeytettävä irinotekaanihoidon ajaksi (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Irinotecan-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita tulee varoittaa heitehuimauksen tai näköhäiriöiden mahdollisuudesta 24 tunnin sisällä irinotekaaniannostelun jälkeen ja heitä tulee neuvoa pidättäytymään autolla ajosta ja koneiden käytöstä, jos näitä oireita ilmaantuu.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Haittavaikutustiedot on kerätty laajalti metastasoitunutta kolorektaalisyöpää koskevista tutkimuksista; esiintyvyydet esitetään alla. Muiden käyttöaiheiden haittavaikutusten odotetaan olevan samanlaisia kuin kolorektaalisyövän tapauksessa.

Yleisimmät ($\geq 1/10$), annosta rajoittavat irinotekaanin haittavaikutukset ovat viivästynyt ripuli (ilmenee yli 24 tunnin kuluttua annon jälkeen) ja verisairaudet, mukaan lukien neutropenia, anemia ja trombosytopenia.

Neutropenia on annosta rajoittava toksinen vaikutus. Neutropenia oli korjaantuva eikä kumulatiivinen; aika alimpaan arvoon oli 8 päivää (mediaani) sekä yksiläkehoidossa että yhdistelmähoitoissa.

Hyvin yleisesti havaittiin vaikeaa, ohimenevää akuuttia kolinergistä oireyhtymää.

Yleisimmin esiintyvät oireet, 24 tunnin kuluessa irinotekaani-infuusion jälkeen, olivat varhainen ripuli ja erilaiset muut oireet, kuten vatsakipu, hikoilu, mioosi ja lisääntynyt syljeneritys. Nämä oireet häviävät atropiinin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Yksilääkehoito

Tiedot irinotekaanihoitoon mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvistä seuraavista haittavaikutuksista on raportoitu 765 potilaalla käytettäessä 350 mg/m²:n suositusannosta yksinään. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutukset määritellään seuraavasti: hyvin yleinen (≥1/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000), ja hyvin harvinainen (<1/10 000).

Haittavaikutukset, jotka on raportoitu irinotekaani- yksilääkehoidossa (350 mg/m² 3 viikon välein)		
MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Suosittelu termi
Infektiot	Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia
	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Trombosytopenia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalu alentunut
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	Veren kreatiniiniarvo koholla
	Yleinen	Transaminaasiarvot (ALAT ja ASAT) koholla
	Yleinen	Veren bilirubiiniarvo koholla
	Yleinen	Veren alkalinen fosfataasi -arvo koholla

Valittujen haittavaikutusten kuvaus (yksilääkehoito)

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

Pahoinvointi ja oksentelu oli vaikeaa noin 10 %:lla potilaista, jotka saivat pahoinvointilääkkeitä.

Ummetusta on havaittu alle 10 %:lla potilaista.

Neutropeniaa havaittiin 78,7 %:lla potilaista ja se oli vaikea (neutrofiiliarvo < 500 solua/mm³) 22,6 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitajaksoista 18 %:ssa neutrofiiliarvo oli alle 1 000 solua/mm³ ja 7,6 %:ssa < 500 solua/mm³. Täydellinen korjaantuminen tapahtui yleensä 22. vuorokauteen mennessä.

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

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

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

Trombosytopeniaa (<100 000 solua/mm³) havaittiin 7,4 %:lla potilaista ja 1,8 %:ssa hoitjaksoista. Trombosyyttien määrä ≤50 000 solua/mm³ havaittiin 0,9 %:lla potilaista ja 0,2 %:ssa hoitjaksoista.

Arvot normalisoituivat lähes kaikilla potilailla täysin 22. vuorokauteen mennessä.

Akuutti kolinerginen oireyhtymä Vaikea ohimenevä akuutti kolinerginen oireyhtymä havaittiin 9 %:lla yksilääkehoitoa saaneista potilaista.

Astenia oli vaikea alle 10 %:lla yksilääkehoitoa saaneista potilaista. Syy-seuraussuhdetta irinotekaaniin ei ole selvästi osoitettu.

Kuume ilman infektiota ja ilman samanaikaista vaikeaa neutropeniaa ilmeni 12 %:lla yksilääkehoitoa saaneista potilaista.

Laboratoriokokeet Tilapäisiä ja lieviä tai kohtalaisia joko transaminaasien, alkalisen fosfaatin tai bilirubiinin määrän nousuja seerumissa havaittiin vastaavasti 9,2 %:lla, 8,1 %:lla ja 1,8 %:lla potilaista, ilman etenevää maksametastaasia.

Tilapäisiä ja lieviä tai kohtalaisia kreatiniinin määrän nousuja seerumissa on havaittu 7,3 %:lla potilaista.

Yhdistelmähoito

Tässä kohdassa ilmoitetut haittavaikutukset viittaavat irinotekaaniin.

Ei ole näyttöä siitä, että irinotekaanin turvallisuusprofiiliin vaikuttaisi setuksimabi tai päinvastoin. Yhdistelmänä setuksimabin kanssa ilmoitetut muut haittavaikutukset olivat niitä, joita voitiin odottaa setuksimabin tapauksessa (kuten aknea muistuttava ihottuma 88 %). Lisätietoja irinotekaanin haittavaikutuksista yhdistelmänä setuksimabin kanssa on myös niiden vastaavissa valmisteyhteenvedoissa.

Haittavaikutuksia, joita raportoitiin potilailla, joita hoidettiin kapesitabiinilla yhdistelmänä irinotekaanin kanssa, joita ilmeni kapesitabiini-yksilääkehoidon tapauksessa havaittujen haittavaikutuksien lisäksi, tai joita havaittiin useammin kuin kapesitabiini-yksilääkehoidossa, olivat: *Hyvin yleinen, kaikkien asteiden haittavaikutukset*: tromboosi/embolia; *Yleinen, kaikkien asteiden haittavaikutukset*: yliherkkyys, sydänlihaskemia/infarkti; *Yleinen, asteen 3 ja asteen 4 haittavaikutukset*: kuumeinen neutropenia. Täydelliset tiedot kapesitabiinin haittavaikutuksista löytyvät kapesitabiinin valmisteyhteenvedosta.

Asteen 3 ja asteen 4 haittavaikutuksia, joita raportoitiin potilailla, joita hoidettiin kapesitabiinilla yhdistelmänä irinotekaanin ja bevasitsumabin kanssa, joita ilmeni kapesitabiini-yksilääkehoidon tapauksessa havaittujen haittavaikutuksien lisäksi, tai joita havaittiin useammin kuin kapesitabiini-yksilääkehoidossa, olivat: *Yleinen, aste 3 ja aste 4 haittavaikutukset*: neutropenia, tromboosi/embolia, hypertensio, ja sydänlihaskemia/infarkti. Täydelliset tiedot kapesitabiinin ja bevasitsumabin haittavaikutuksista löytyvät kapesitabiinin ja bevasitsumabin vastaavista valmisteyhteenvedoista.

Asteen 3 hypertensio oli pääasiallinen merkittävä riski, joka liittyi bevasitsumabin lisäämiseen irinotekaani/5FU/FA-bolusannokseen. Lisäksi kemoterapian asteen 3/4 haittatapahtumista ripuli ja

neutropenia lisääntyivät tällä hoito-ohjelmalla, verrattuna potilaisiin, jotka saivat pelkästään bolusannoksen irinotekaani/5-FU/FA-bolusannoksen. Muut tiedot bevasitsumabiyhdistelmän haittavaikutuksista löytyvät bevasitsumabin valmisteyhteenvedosta.

Irinotekaania on tutkittu yhdistelmänä 5FU:n ja FA:n kanssa metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa.

Kliinisten tutkimusten turvallisuustietojen sisältämät haittavaikutukset osoittavat hyvin yleisesti havaittuja, NCI-asteen 3 tai 4, mahdollisesti tai todennäköisesti hoitoon liittyviä haittatapahtumia seuraavissa MedDRA-elinjärjestelmäluokissa: veri ja imukudos, ruoansulatuselimistö ja iho ja ihonalainen kudos.

Seuraavat haittavaikutukset, joita pidetään mahdollisesti tai todennäköisesti irinotekaenin antoon liittyvinä, on raportoitu 145 potilaalla, joita hoidettiin yhdistelmähoidossa irinotekaanilla yhdistelmänä 5FU/FA:n kanssa, 2 viikon välein, käytettäessä 180 mg/m²:n suositusannosta.

Haittavaikutukset, jotka on raportoitu irinotekaanilla yhdistelmähoidossa (180 mg/m² 2 viikon välein)		
MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Suosittelutermi
Infektiot	Yleinen	Infektio
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia
	Hyvin yleinen	Neutropenia
	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalu alentunut
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	Transaminaasiarvot (ALAT ja ASAT) koholla
	Hyvin yleinen	Veren bilirubiiniarvo koholla
	Hyvin yleinen	Veren alkalinen fosfataasi -arvo koholla

Valittujen haittavaikutusten kuvaus (yhdistelmähoito)

Vaikeaa ripulia esiintyi 13,1 %:lla potilaista, jotka noudattivat ripulin hoitosuosituksia. Vaikeaa ripulia todettiin 3,9 %:lla arvioitavissa olevista hoitojaksoista.

Vaikea **pahoinvointi ja oksentelu** oli harvinaisempaa (2,1 %:lla ja vastaavasti 2,8 %:lla potilaista).

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

Neutropeniaa havaittiin 82,5 %:lla potilaista ja se oli vaikea (neutrofiliarvo < 500 solua/mm³) 9,8 %:lla potilaista. Arvioitavissa olevista hoitojaksoista 67,3 %:ssa neutrofiliarvo oli alle 1 000 solua/mm³ ja 2,7 %:ssa < 500 solua/mm³. Täydellinen korjaantuminen tapahtui yleensä 7–8 vuorokauden sisällä.

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

Infektioita esiintyi noin 2 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitajaksoista). Nämä liittyivät vaikeaan neutropeniaan noin 2,1 %:lla potilaista (0,5 %:ssa hoitajaksoista) ja johtivat kuolemaan yhdessä tapauksessa.

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

Trombosytopeniaa (<100 000 solua/mm³) havaittiin 32,6 %:lla potilaista ja 21,8 %:ssa hoitokerroista. Vakavaa trombosytopeniaa (<50 000 solua/mm³) ei ole havaittu.

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

Astenia oli vaikea 6,2 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista. Syy-seuraussuhdetta irinotekaaniin ei ole selvästi osoitettu.

Kuumetta ilman infektiota ja ilman samanaikaista vaikeaa neutropeniaa ilmeni 6,2 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista.

Laboratoriokokeet Tilapäisiä (asteen 1 ja 2) joko ALAT, ASAT, alkalinen fosfaasi- tai bilirubiiniarvojen nousuja seerumissa havaittiin vastaavasti 15 %:lla, 11 %:lla, 11 %:lla ja 10 %:lla potilaista, ilman etenevää maksametastaasia. Tilapäistä asteen 3 arvojen nousua havaittiin vastaavasti 0 %:lla, 0 %:lla, 0 %:lla ja 1 %:lla potilaista. Asteen 4 tapahtumia ei havaittu.

Amylaasin ja/tai lipaasin nousua on raportoitu hyvin harvoin.

Hypokalemia- ja hyponatremiatapauksia on raportoitu harvoin, nämä liittyvät yleensä ripuliin ja oksenteluun.

Muita haittatapahtumia, joita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa viikoittain annettavan irinotekaanihoidon yhteydessä.

Seuraavia muita lääkeaineeseen liittyviä tapahtumia on raportoitu irinotekaaniin kliinisissä tutkimuksissa: kipu, sepsis, anorektalisairaus, ruoansulatuskanavan *Candida*-infektio, hypomagnesemia, ihottuma, ihomerkit, kävelyhäiriö, sekavuus, päänsärky, synkopee, leahdusoire, bradykardia, virtsatieinfektio, rintakipu, gamma-glutamyyli transferaasiarvo koholla, ekstravasaatio ja tuumorilyysioireyhtymä, sydän- ja verisuonisairaudet (angina pectoris, sydämenpysähdys, sydäninfarkti, sydänlihaksen iskemia, ääreisverisuonisairaus, verisuonisairaus) ja tromboemboliset tapahtumat (valtimotromboosi, aivoinfarkti, aivohalvaus, syvä laskimotromboosi, perifeerinen embolia, keuhkoembolia, tromboflebiitti, tromboosi ja äkkikuolema) (ks. kohta 4.4).

Myyntiintulon jälkeinen haittaseuranta

Esiintyvyyksiä myyntiintulon jälkeisessä haittaseurannassa ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Suosittu termi
Infektiot	<ul style="list-style-type: none">• Pseudomembranoottinen koliitti, joista yksi on dokumentoitu bakteriologisesti (<i>Clostridium difficile</i>)• Sepsis• Sieni-infektiot*• Virusinfektiot†
Veri ja imukudos	<ul style="list-style-type: none">• Trombosytopenia, jossa trombosyyttivasta-aineita

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Suosittu termi
Immuunijärjestelmä	<ul style="list-style-type: none"> • Yliherkkyys • Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	<ul style="list-style-type: none"> • Kuivuminen (johtuen ripulista ja oksentelusta) • Hypovolemia
Hermosto	<ul style="list-style-type: none"> • Puhehäiriö, joka on yleensä ohimenevä, joissakin tapauksissa tapahtuma liitettiin kolinergiseen oireyhtymään, jota havaittiin irinotekaanin infuusion aikana tai lyhyen aikaa sen jälkeen • Parestesia • Tahattomat lihassupistukset
Sydän	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensio (infuusion aikana tai sen jälkeen) • Sydän- ja verenkiertokollapsi †
Verisuonisto	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotensio‡
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiaalinen keuhkosairaus, jossa näkyy keuhkojen infiltraatiota, on melko harvinainen irinotekaanihoidon aikana; varhaisia vaikutuksia, kuten dyspneaa, on raportoitu (ks. kohta 4.4). • Dyspnea (ks. kohta 4.4) • Hikka
Ruoansulatuselimistö	<ul style="list-style-type: none"> • Suolitukos • Ileus: ileustapahtumia ilman edeltävää koliittia on myös raportoitu • Jättikoolon • Maha-suolikanavan verenvuoto • Koliitti; joissakin tapauksissa koliittia komplisoi haavauma, verenvuoto, ileus tai infektio. • Umpisuolitulehdus • Iskeeminen koliitti • Haavainen koliitti • Haimaentsyymit koholla, oireeton tai oireileva • Suolen puhkeama
Maksa ja sappi	<ul style="list-style-type: none"> • Steatohepatiitti • Maksan rasvoittuminen
Iho ja ihonalainen kudus	<ul style="list-style-type: none"> • Ihoreaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos	<ul style="list-style-type: none"> • Kouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	<ul style="list-style-type: none"> • Munuaisten toiminnan huononeminen ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta, yleensä potilailla, jotka saavat infektion ja/tai joiden nestetilavuus on vähentynyt vaikeiden maha-suolikanavan toksisuuksien vuoksi‡ • Munuaisten vajaatoiminta‡
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<ul style="list-style-type: none"> • Infuusiokohdan reaktio
Tutkimukset	<ul style="list-style-type: none"> • Amylaasiarvot koholla • Lipaasiarvot koholla • Hypokalemia • Hyponatremia, joka useimmiten liittyy ripuliin ja oksenteluun • Koholla olevia transaminaasiarvoja (eli ASAT ja ALAT) ilman etenevää maksametastaasia on raportoitu hyvin harvoin.

* esim. *Pneumocystis jirovecii* -pneumonia, bronkopulmonaarinen aspergilloosi, systeeminen *Candida*.

† e.g. Herpes zoster, influenssa, B-hepatiitin uudelleenaktivoituminen, sytomegaloviruksen aiheuttama koliitti.

‡ Harvinaisia munuaisten vajaatoiminta-, hypotensio-, tai sydän- ja verenkiertokollapsitapauksia on havaittu potilailla, joilla oli kuivumisepisodeja, jotka liittyivät ripuliin ja/tai oksenteluun, tai sepsis.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostustapauksia, joissa annostus on ollut noin kaksinkertaista suositeltuun annokseen nähden, on ilmoitettu. Suositeltuun annokseen nähden noin kaksinkertainen annostus saattaa olla fataalia. Tärkeimmät ilmoitetut haittavaikutukset olivat vaikea neutropenia ja vaikea ripuli.

Hoito

Irinotekaanille ei tiedetä olevan antidootia. Tukihoidolla tulisi estää ripulista johtuva kuivuminen ja hoitaa mahdolliset infektiin liittyvät komplikaatiot.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattinen topoisomeraasi I:n estäjä, ATC-koodi: L01CE02

Vaikutusmekanismi

Kokeelliset tiedot:

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

P-glykoproteiini MDR ei tunnista irinotekaanin eikä SN-38:aa *in vitro*, ja näillä ilmenee sytotoksisia vaikutuksia doksorubiiniin ja vinblastiiniin resistentissä solulinjoissa.

Irinotekaanilla on lisäksi laaja antituumorivaikutus *in vivo* hiiren kasvaimmalleissa (P03 haimatiehyen adenokarsinoma, MA16/C nisän adenokarsinoma, C38 ja C51 paksusuolen adenokarsinomat) ja ihmisen ksenografeissa (Co-4 paksusuolen adenokarsinoma, Mx-1 nisän adenokarsinoma, ST-15 ja SC-16 mahan adenokarsinomat). Irinotekaani on aktiivinen P-glykoproteiiniä MDR ekspressoivissa tuumoreissa (vinkristiiniinille ja doksorubiiniinille resistentit P388-leukemiat).

Irinotekaanin antituumorivaikutuksen lisäksi irinotekaanin tärkein farmakologinen vaikutus on asetylikoliiniesteraasin esto.

Kliiniset tiedot:

Yhdistelmähoito metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona

Yhdistelmähoito foliinihapon ja 5-fluorourasiilin kanssa:

III vaiheen tutkimus suoritettiin 385 potilaalla, joita ei ollut aikaisemmin hoidettu ja joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä, antamalla hoito joko kahden viikon välein (ks. kohta 4.2) tai viikoittain. Kahden viikon välein tapahtuvassa annostelussa päivänä 1 annettiin ensin irinotekaaania 180 mg/m² kahden viikon välein ja sen jälkeen infuusiona foliinihappoa (200 mg/m² kahden tunnin laskimoinfuusiona) ja 5-fluorourasiilia (400 mg/m² laskimoboluksena ja sen jälkeen 600 mg/m² 22 tunnin laskimoinfuusiona). Päivänä 2 annettiin foliinihappoa ja 5-fluorourasiilia samaa annosta ja antotapaa käyttäen. Kerran viikossa annettaessa irinotekaaniannos oli 80 mg/m², minkä jälkeen annettiin foliinihappoinfuusio (500 mg/m² kahden tunnin laskimoinfuusiona) ja sitten 5-fluorourasiilia (2 300 mg/m² 24 tunnin laskimoinfuusiona) kuuden viikon jaksona.

Yhdistelmähoitotutkimuksessa käyttäen kahta edellä kuvattua hoitotapaa irinotekaanin tehoa evaluoitiin 198 hoidetulla potilaalla:

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

IRIN = Irinotekaani

5-FU = 5-fluorourasiili

FA = foliinihappo

NS = Ei merkitsevä

* Tutkimussuunnitelman mukaisen populaation analyysi

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

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

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

Yhdistelmähoito bevasitsumabin kanssa:

Faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu kliininen tutkimus arvioi bevasitsumabia yhdistelmänä irinotekaani/5FU/FA:n kanssa koolonin tai peräsuolen metastasoituneen karsinooman ensilinjan hoitona (tutkimus AVF2107g). Bevasitsumabin lisääminen irinotekaani/5FU/FA-yhdistelmään johti tilastollisesti merkitsevään kokonaiseloonjäämisen pitenemiseen. Kliininen hyöty, kokonaiseloonjäämisenä mitattuna, havaittiin kaikissa ennalta määritellyissä potilasalaryhmissä, mukaan lukien ne, jotka oli määritelty iän, sukupuolen, suorituskykystatuksen, primaarikasvaimen sijainnin, tautiin liittyvien elinten lukumäärän ja metastasoituneen taudin keston perusteella. Katso myös bevasitsumabin valmisteyhteenvedoa. Tutkimuksen AVF2107g tehutulokset esitetään yhteenvedona allá olevassa taulukossa.

	AVF2107g	
	Hoitohaara 1 Irinotekaani/5FU/FA/lumelä äke	Hoitohaara 2 Irinotekaani/5FU/FA/bevasitsuma bi^a
Potilaiden lukumäärä	411	402
Kokonaiseloonjääminen		
Mediaaniaika (kuukautta)	15,6	20,3
95 % luottamusväli	14,29–16,99	18,46–24,18
Riskisuhde ^b		0,660
p-arvo		0,00004
Etenemisvapaa elinaika		
Mediaaniaika (kuukautta)	6,2	10,6
Riskisuhde ^b		0,54
p-arvo		<0,0001
Kokonaisvaste		
Osuus (%)	34,8	44,8
95 % luottamusväli	30,2–39,6	39,9–49,8
p-arvo		0,0036
Vasteen kesto		
Mediaaniaika (kuukautta)	7,1	10,4
25–75. prosenttipiste (kuukautta)	4,7–11,8	6,7–15,0

^a 5 mg/kg 2 viikon välein.

^b Suhteessa verrokkihaaraan.

Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa:

EMR 62 202–013: Satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabia yhdistettynä irinotekaaniin ja infusoitavaan 5-fluorourasiiliin/foliinihappoon (5-FU/FA) (599 potilasta) sekä pelkkää samaa kemoterapiaa (599 potilasta) potilailla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa metastoittaiseen sairauteen. Niiden potilaiden, joiden kasvain ilmensi villityypin KRAS-geeniä, osuus käsitti 64 % niistä potilasryhmistä, jonka KRAS-tila voitiin määrittää.

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

	Kokonaisryhmä	Villityypin KRAS-geeniä ilmentävä ryhmä
--	----------------------	--

Muuttuja / Tunnusluku	Setuksimabi + FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Setuksimabi + FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95 % CI)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
p-arvo	0,0038		0,0025	
PFS				
Riskisuhde (95 % CI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-arvo	0,0479		0,0167	

CI = confidence interval eli luottamusväli, FOLFIRI = irinotekaani yhdessä infusoitavan 5-FU/FA:n kanssa, ORR = objective response rate eli objektiivinen vaste (potilaat, joilla oli täydellinen vaste tai osittainen vaste), PFS = progression-free survival time eli etenemismatkaa elinaika

Yhdistelmähoito kapesitabiinin kanssa:

Satunnaistetusta, kontrolloidusta faasin III tutkimuksesta (CAIRO) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 1 000 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaatin yhdistelmän käyttöä metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona.

Kahdeksansataakaksikymmentä (820) potilasta satunnaistettiin saamaan joko jaksoittaista hoitoa (n=410) tai yhdistelmähoitoa (n=410). Potilaat saivat jaksoittaisessa hoito-ohjelmassa ensilinjan hoitona kapesitabiinia (1 250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaania (350 mg/m² päivänä 1) ja kolmannen linjan hoitona kapesitabiinin (1 000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmää. Yhdistelmähoito koostui ensilinjan hoitona käytetystä kapesitabiinin (1 000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja irinotekaatin (250 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä (XELIRI) ja toisena linjana annetusta kapesitabiinin (1 000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä. Kaikkia hoitopaketteja annettiin kolmen viikon välein. Hoitoaikkeen mukaisen ryhmän ensilinjan hoidossa etenemismatkaan elinajan mediaani oli kapesitabiinimonoterapian yhteydessä 5,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,1–6,2 kuukautta) ja XELIRI-hoidon yhteydessä 7,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli, 7,0–8,3 kuukautta, p=0,0002).

Satunnaistetun kontrolloidun faasin II monikeskustutkimuksen (AIO KRK 0604) välianalyysistä saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaatin ja bevasitumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. Sataviisitoista (115) potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin ja irinotekaatin (XELIRI) ja bevasitumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (800 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), irinotekaani (200 mg/m² 30 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitumabi (7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 118 potilasta satunnaistettiin saamaan hoitoa kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitumabin yhdistelmällä: kapesitabiini (1 000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko), oksaliplatiini (130 mg/m² kahden tunnin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja bevasitumabi (7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Hoitoaikkeen mukaisen ryhmän etenemismatkaa elinajan mediaani oli kuuden kuukauden hoidon jälkeen 80 % (XELIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmä) verrattuna 74 %:iin (XELOX-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmä). Kokonaisvaste (täydellinen vaste ja osittainen vaste) oli 45 % (XELOX-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmä) verrattuna 47 %:iin (XELIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmä).

Yksilääkehoitona metastasoituneen kolorektaalikarsinooman toisen linjan hoitona

Kliinisiä II/III-faasin tutkimuksia suoritettiin yli 980 potilaalla, joilla aikaisempi 5FU-hoito-ohjelma ei ollut tehonnut. Heidän metastasoitunutta kolorektaalikarsinoomaansa hoidettiin 3 viikon välein. Irinotekaatin teho arvioitiin 765 potilaalla, joiden tauti oli edennyt 5FU-hoidosta huolimatta tutkimukseen tulohetkellä.

	Faasi III					
	Irinotekaani vs. tukihoido			Irinotekaani vs. 5FU		
	Irinotekaa ni n = 183	Tukihoido n = 90	p-arvot	Irinotekaa ni n = 127	5FU n = 129	p-arvot
Etenemismvapaa elinaika 6 kk:n kohdalla (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p=0,03
Elossaololuku 12 kk:n kohdalla (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Elinaika (mediaani, kk)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Ei sovellettavissa

* Tilastollisesti merkitsevä ero

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

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

Yhdistelmähoito setuksimabin kanssa irinotekaa sisältäneen solunsalpaajahoidon epäonnistuttua

Setuksimabin ja irinotekaatin yhdistelmähoitoon tehoa on tutkittu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa. Yhdistelmähoitoa annettiin yhteensä 356 potilaalle, joilla oli epidermaalisen kasvutekijän reseptoria (EGFR) ilmentävä metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja joiden irinotekaa sisältänyt solunsalpaajahoito oli äskettäin epäonnistunut. Lisäksi potilaiden Karnofsky-toimintakykyasteet olivat vähintään 60, mutta useimpien yhdistelmähoitoa saaneiden Karnofsky-toimintakykyasteet olivat ≥ 80 .

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

IMCL CP02-9923: Tässä yksihaarisessa 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									

Tutkimus	N	ORR		DCR		PFS (kk)		OS (kk)	
		n (%)	95 % CI	n (%)	95 % CI	Mediaani	95 % CI	Mediaani	95 % CI
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 = etenemismatkaa elinaika.

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

UGT1A1-entsyymin vähentynyt aktiivisuus

Uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1 (UGT1A1) -entsyymi osallistuu irinotekaanin aktiivisen metaboliitin SN-38:n deaktivaatioon inaktiiviseksi SN-38-glukuronidiksi (SN-38G). UGT1A1-geeni on erittäin polymorfinen, minkä vuoksi yksilöiden välillä esiintyy vaihtelua metaboliakyvyssä. Yhdessä UGT1A1-geenin spesifisessä muunnoksessa polymorfiaa esiintyy promoottorialueella (UGT1A1*28-muunnos). Tähän muunnokseen ja muihin synnynnäisiin UGT1A1-geenin ilmentymän puutoksiin (kuten Crigler-Najjarin ja Gilbertin oireyhtymiin) liittyy tämän entsyymin vähentynyt aktiivisuus. Meta-analyysistä saadut tiedot viittaavat siihen, että jos henkilöllä on Crigler-Najjarin oireyhtymän (tyyppi 1 ja tyyppi 2) tai jos henkilö on homotsygoottinen UGT1A1*28-alleelin suhteen (Gilbertin oireyhtymä), hänellä on suurentunut hematotoksisuuden (aste 3–4) vaara, kun irinotekaanin annetaan kohtalaisina tai suurina annoksina (> 150 mg/m²). UGT1A1-geenotyypin ja irinotekaanista aiheutuvan ripulin välistä yhteyttä ei ole osoitettu.

Jos irinotekaanin annetaan potilaalle, jonka tiedetään olevan homotsygoottinen UGT1A1*28:n suhteen, hänelle on annettava tavanomainen aloitusannos. Näitä potilaita on kuitenkin seurattava tarkoin hematotoksisuuden havaitsemiseksi. Jos aiemman hoidon yhteydessä on esiintynyt hematotoksisuutta, potilaan irinotekaanialoituskannoksen pienentämistä on harkittava. Tämän potilasryhmän tarkkaa aloitusannostuksen pienentämisen tarvetta ei tiedetä ja seuraavat annosmuutokset on tehtävä sen mukaan, kuinka potilas sietää hoidon (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Tämänhetkiset tiedot ovat riittämättömiä johtopäätösten tekemiseen UGT1A1-geenotyypityksen klinisestä käytöstä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Infusion päättyessä, käytettäessä suositeltua annosta 350 mg/m², keskimääräiset plasman huippupitoisuudet olivat irinotekaanilla 7,7 mikrog/ml ja SN-38:lla 56 ng/ml, ja keskimääräiset käyrän alle jäävät alueet (AUC) olivat vastaavasti 34 mikrog.h/ml ja 451 ng.h/ml. SN-38:n tapauksessa havaitaan yleensä suurta yksilöiden välistä vaihtelua farmakokineettisissä parametreissa.

Jakautuminen

nsimmäisen vaiheen tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle infusoiittiin 100–750 mg/m² irinotekaanin laskimoon kolmen viikon välein, jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}): 157 l/m².

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

Biotransformaatio

¹⁴C-merkityn lääkeaineen massabalanssi- ja metaboliatutkimukset ovat osoittaneet, että enemmän kuin 50 % laskimoon annetusta irinotekaaniannoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena, 33 % ulosteisiin, etupäässä sapen kautta, ja 22 % virtsaan.

Alla mainitut kaksi metaboliareittiä vastaavat kummatkin vähintään 12 % annoksesta:

- Karboksyliesteri- ja karboksyyliesteri- välittämä hydrolyysi aktiiviseksi SN-38-metaboliitiksi, SN-38 eliminoituu pääasiassa glukuronidaation kautta ja erittyy edelleen sapen ja munuaisten kautta (alle 0,5 % irinotekaaniannoksesta). Todennäköisesti SN-38-glukuronidi hydrolysoituu edelleen suolistossa.
- Sytokromi CYP-3A entsyymeistä riippuvat hapettumiset johtavat uloimman piperidiinirenkaan aukeamiseen ja aminopentaanihappojohdoksen (APC) ja primaarin amiinijohdoksen (NPC) muodostumiseen (ks. kohta 4.5).

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

Eliminaatio

Irinotekaani poistui elimistöstä joko kaksi- tai kolmivaiheisesti ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa, jossa 60 potilaalle infusoitiin 100–750 mg/m² irinotekaania 30 minuutin ajan laskimoon kolmen viikon välein. 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.

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Irinotekaanin populaatiofarmakokineettinen analyysi on tehty 148 potilaalla, joilla oli levinnyt kolorektaalisyöpä ja joita oli hoidettu erilaisten annosteluohjelmien mukaan ja erilaisilla annoksilla faasi II -tutkimuksissa. Kolmitilamallilla arvioidut farmakokineettiset parametrit olivat yhtäläisiä faasi I -tutkimuksissa havaittujen parametrien kanssa. Kaikki tutkimukset ovat osoittaneet, että irinotekaanin (CPT-11) ja SN-38:n altistus lisääntyi suhteessa annettuun CPT-11-annokseen; näiden farmakokineetiikka on riippumaton aikaisempien hoitajaksojen lukumäärästä ja annosteluohjelmasta.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde/suhteet

Irinotekaanilla tavattujen pääasiallisten toksisuuksien (esim. leukoneutropenia ja ripuli) voimakkuus liittyy altistumiseen (AUC) kanta-aineelle ja SN-38-metaboliitille. Merkittäviä korrelaatioita havaittiin hematologisen toksisuuden (valkosolujen ja neutrofiilien väheneminen alimmassa arvossa) tai ripulin voimakkuuden ja sekä irinotekaanin että SN-38-metaboliitin AUC-arvojen välillä yksiläläishoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Irinotekaani ja SN-38 on osoitettu mutageenisiksi *in vitro* kromosomiberraatiotestissä CHO-soluissa sekä *in vivo* mikronukleustestissä hiirellä.

Niillä ei kuitenkaan todettu mutageenisuutta Amesin testissä.

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

Kerta-annoksella ja toistuvalla annostuksella tehtyjä irinotekaaniin toksisuustutkimuksia on tehty hiirillä, rotilla ja koirilla. Tärkein toksinen vaikutus kohdistui hematopoieettiseen ja lymfaattiseen järjestelmään. Koirilla raportoitiin suolen limakalvon atrofiaa ja paikallisia nekrooseja viivästyneeseen ripuliin liittyen. Koirilla todettiin myös karvanlähtöä.

Näiden vaikutusten vaikeusaste oli annoksesta riippuva ja korjaantuva.

Lisääntyminen

Irinotekaani oli teratogeeninen rotilla ja kaneilla ihmisen terapeuttista annosta pienemmillä annoksilla. Rotilla ilmeni hedelmällisyyden alenemista hoidetuille eläimille syntyneillä poikasilla, joilla oli ulkoisia epämuodostumia. Tätä ei havaittu morfologisesti normaaleilla poikasilla. Tiineillä rotilla istukan paino oli alentunut ja jälkeläisillä sikiön elinkelpoisuus oli alentunut ja epänormaali käytös oli lisääntynyt.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E420)
Maitohappo (E270)
Natriumhydroksidi ja/tai kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto-aika

Avaamattomien injektio-pullojen kesto-aika on 3 vuotta.

Avatut irinotekaani-injektio-pullot tulee käyttää välittömästi, koska infuusiokonsentraatti ei sisällä antibakteerisia säilytysaineita.

Kesto-aika laimentamisen jälkeen:

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

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat näkyviä hiukkasia konsentraatissa tai infuusionesteessä.

6.4 Säilytys

Pidä injektio-pullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Irinotekaani-infuusiot, kuten muutkin antineoplastiset aineet, vaativat huolellista valmistusta ja käsittelyä. Suojalaseja, kasv suojusta ja suojakäsineitä on käytettävä.

Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä sytotoksisia aineita.

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

Laskimoinfuusiona annon valmistelu

Kuten kaikki injektiovalmisteet, irinotekaaniliuos on valmistettava aseptisesti (ks. kohta 6.3).

Jos injektiopulloissa tai infuusionesteissä havaitaan sakkautumista, on valmiste hävitettävä sytotoksisia aineita koskevan standardikäytännön mukaisesti.

Vedä aseptisesti tarvittava määrä irinotekaani-infuusiokonsentraattia ampullista kalibroituun ruiskuun ja injisoi 250 ml:n infuusiopussiin tai pulloon, joissa on ainoastaan joko 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosi-infuusionestettä. Tämän jälkeen infuusioneste sekoitetaan perusteellisesti käsin pyörittämällä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy,
Tietokuja 4,
00330 Helsinki

8 MYYNTILUVAN NUMERO

17613

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2003 / 10.6.2013

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.04.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Koncentratet innehåller 20 mg/ml irinotekanhydroklorid, trihydrat (motsvarande 17,33 mg/ml irinotekan).

En injektionsflaska på 2 ml innehåller 34,66 mg irinotekan som 40 mg irinotekanhydroklorid, trihydrat (40 mg/2 ml).

En injektionsflaska på 5 ml innehåller 86,65 mg irinotekan som 100 mg irinotekanhydroklorid, trihydrat (100 mg/5 ml).

En injektionsflaska på 25 ml innehåller 433,25 mg irinotekan som 500 mg irinotekanhydroklorid, trihydrat (500 mg/25 ml).

Hjälpämnen med känd effekt

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

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

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

En klar, färglös till ljusgul lösning.

pH: 3,0–3,8

Osmolalitet: 276 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Irinotekan är avsett för behandling av patienter med avancerad kolorektalcancer:

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

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

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

Irinotekan i kombination med capecitabin med eller utan bevacizumab är indicerat som förstalinjebehandling av patienter med metastaserande kolorektalcancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Rekommenderad dosering:

Doseringar av irinotekan som nämns i den här produktresumén refererar till mg irinotekanhydroklorid, trihydrat.

Som monoterapi (till tidigare behandlad patient)

Den rekommenderade dosen irinotekan är 350 mg/m² som ges under 30–90 minuter som en intravenös infusion var 3:e vecka (se avsnitt 4.4 och 6.6).

Som kombinationsbehandling (till tidigare obehandlad patient)

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

- Irinotekan plus 5FU/folinsyra enligt tvåveckorsschema.

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

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

Vanligtvis ges samma dos irinotekan som under de senaste cyklerna av den tidigare behandlingen med irinotekan. Irinotekan får ej administreras tidigare än 1 timme efter avslutad infusion av cetuximab.

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

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

Dosjustering:

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

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

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

förekommande fall:

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

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

Vid kombinationsbehandling med capecitabin hos patienter som är 65 år eller äldre rekommenderas en reducering av initialdosen capecitabin till 800 mg/m² två gånger dagligen enligt produktresumén för capecitabin. Se också produktresumén för capecitabin för rekommenderade dosjusteringar vid kombinationsbehandling.

Behandlingstidens längd:

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

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt leverfunktion

Vid monoterapi

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

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Äldre

Inga specifika farmakokinetiska studier har utförts på äldre patienter. Dosen till dessa patienter ska dock väljas med omsorg, då det hos denna patientgrupp är vanligare med nedsatta organfunktioner. Den här patientgruppen kräver en mer intensiv övervakning (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 (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 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 för cetuximab, bevacizumab och capecitabin se produktresumén för dessa läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

Fördröjd diarré

Patienterna ska uppmärksammas på risken för fördröjd diarré som kan inträffa när som helst 24 timmar efter administrering av irinotekan och fram till nästa 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 inleda lämplig behandling.

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

Så snart som den första flytande avföringen inträffar ska patienten börja dricka stora mängder dryck som innehåller elektrolyter och lämplig behandling mot diarré ska inledas omedelbart. Behandlingen mot diarré bör ordinerars av den avdelning som givit irinotekan. Hemskrivna patienter bör ha de

ordinerade läkemedlen tillgängliga för att omgående kunna behandla diarré om sådan uppkommer. Dessutom måste patienten informera sin läkare eller avdelningen när/om diarré uppkommer.

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

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

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

- om diarrén åtföljs av feber
- vid allvarlig diarré (som kräver intravenös hydrering)
- om diarrén inte upphör inom 48 timmar efter att behandling med loperamid i högdos har satts in.

Loperamid ska inte ges profylaktiskt, inte ens till patienter som har fått fördröjd diarré vid tidigare behandlingscykler.

En reduktion av dosen rekommenderas vid påföljande behandlingscykler för patienter som har fått allvarlig diarré (se avsnitt 4.2).

Hematologi

I kliniska studier har frekvensen av neutropeni av NCI CTC-grad 3 och 4 varit signifikant högre hos patienter som tidigare fått strålbehandling mot bäcken eller buk än hos patienter som inte fått sådan strålbehandling. För patienter med totala bilirubinnivåer i serum på 1,0 mg/dl eller mer vid behandlingsstart var sannolikheten att få neutropeni av grad 3 eller 4 i första cykeln signifikant högre än för patienter med bilirubinnivåer som var lägre än 1,0 mg/dl.

Kontroller varje vecka av fullständig blodstatus rekommenderas under behandlingen med irinotekan. Patienterna bör uppmärksammas på risken för neutropeni och betydelsen av feber. Febril neutropeni (> 38 °C och antal neutrofila granulocyter ≤ 1 000 celler/mm³) bör behandlas akut på sjukhuset med intravenösa bredspektrumantibiotika.

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

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

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionsprov ska utföras inför behandlingsstart samt därefter före varje cykel.

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

Illamående och kräkningar

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

Akut kolinerget syndrom

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

Dessa symtom kan observeras under eller kort efter en infusion med irinotekan, misstänks vara kopplade till den kolinesterashämmande aktiviteten hos modersubstans irinotekans och förväntas förekomma oftare vid högre irinotekandoser.

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

Sjukdomar i andningsorgan

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

Extravasering

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

Äldre patienter

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

Kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och/eller tarmobstruktion

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

Nedsatt njurfunktion

Förhöjda nivåer av serumkreatinin eller ureakväve i blod har observerats. Det har förekommit fall av akut njursvikt. Dessa händelser har generellt tillskrivits komplikationer från infektion eller dehydrering i anslutning till illamående, kräkningar eller diarré. Sällsynta fall av nedsatt njurfunktion till följd av tumörlyssyndrom har också rapporterats.

Strålbehandling

Patienter som tidigare fått strålbehandling mot bäcken eller buk löper en förhöjd risk för myelosuppression efter administrering av irinotekan. Läkaren ska iaktta försiktighet vid behandling av patienter som tidigare genomgått omfattande strålbehandling (t ex > 25 % av benmärgen har strålbehandlats och inom 6 veckor före insättning av irinotekanbehandlingen). Dosjustering kan eventuellt gälla för denna population (se avsnitt 4.2).

Hjärtsjukdomar

Efter behandling med irinotekan har myokardischemi observerats, främst hos patienter med underliggande hjärtsjukdomar, andra kända riskfaktorer för hjärtsjukdomar eller tidigare cytotoxisk kemoterapi (se avsnitt 4.8).

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

Kärlsjukdomar

Irinotekan har i sällsynta fall associerats med tromboemboliska händelser (lungembolism, ventrombos och arteriell tromboembolism) hos patienter med flera riskfaktorer utöver den underliggande neoplasin.

Övrigt

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

I sällsynta fall har njursvikt, blodtrycksfall eller cirkulationssvikt förekommit hos patienter som har haft episoder med dehydrering i anslutning till diarré och/eller kräkningar eller sepsis.

Kvinnor i fertil ålder och män måste använda effektivt preventivmedel under och upp till 1 månad respektive 3 månader efter behandlingen.

Detta läkemedel innehåller sorbitol. Sorbitol är en källa till fruktos. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt. Detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans ska tas upp för varje patient innan detta läkemedel ordinerar.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

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

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

Samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)

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

Starka CYP3A4- och/eller UGT1A1-inducerande läkemedel (t ex rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin eller apalutamid): risk för minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid och reducerade farmakodynamiska effekter. Flertalet studier har visat att samtidig administrering av CYP3A-inducerande antiepileptiska läkemedel leder till minskad exponering av irinotekan, SN-38 och SN-38-glukuronid med reducerade farmakodynamiska effekter som följd. Effekterna av dessa antiepileptiska läkemedel återspeglades av en minskning i AUC för SN-38 och SN-38G med 50 % eller mer. Utöver induktionen av CYP3A4-enzymen kan ökad glukuronidering och gallutsöndring bidra till minskad exponering av irinotekan och dess metaboliter. Med fenytoin gäller dessutom följande: risk för förvärrande av konvulsioner på grund av minskad absorption av fenytoin orsakad av det cytotoxiska läkemedlet.

Starka 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 i AUC för APC med 87 % och en ökning i AUC för SN-38 med 109 % jämfört med när endast irinotekan ges.

UGT1A1-hämmare (t ex atazanavir, ketokonazol, regorafenib): risk för ökning av den systemiska exponeringen för SN-38, den aktiva metaboliten av irinotekan. Läkare ska ta detta i beaktande om denna kombination inte kan undvikas.

Andra CYP3A4-hämmare (t ex krizotinib, idelalisib): risk för ökad irinotekantoxicitet på grund av att krizotinib och idelalisib minskar irinotekanmetabolismen.

Försiktighet vid användning

Vitamin K-antagonister: ökad risk för blödnings- och tromboshändelser vid tumörsjukdom. Om vitamin K-antagonister är indicerade krävs en ökad frekvens av mätning av INR (International Normalised Ratio).

Samtidig användning som bör beaktas

Immunodepressiva medel (t ex ciklosporin, takrolimus): ökad immunosuppression med risk för proliferation av lymfocyter.

Neuromuskulärt blockerande medel: interaktion mellan irinotekan och neuromuskulärt blockerande medel kan inte uteslutas. Eftersom irinotekan hämmar kolinesteras kan läkemedel som motverkar antikolinesterasaktivitet förlänga suxameton's neuromuskulärt blockerande effekt och motverka icke-depolariserande läkemedels neuromuskulära blockad.

Andra kombinationer

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

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

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

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder och män måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 1 månad respektive 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av irinotekan hos gravida kvinnor. Irinotekan har visat sig vara embryotoxiskt och teratogent i djur. Baserat på resultat från djurstudier och irinotekans

verkningsmekanism ska irinotekan därför inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning

14C-irinotekan har detekterats i mjölk hos digivande råttor. Det är okänt om irinotekan utsöndras i bröstmjölkl. På grund av potentiella biverkningar hos ammade barn ska amning avbrytas under tiden som irinotekanbehandling pågår (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns inga data på irinotekans effekt på fertiliteten hos människor. I djur har biverkningar av irinotekan på fertiliteten hos avkomman dokumenterats (se avsnitt 5.3).

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 infusion av irinotekan och tillrådas att inte köra bil eller sköta maskiner om dessa symptom uppträder.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Omfattande data om biverkningar har samlats in från studier om metastaserande kolorektalcancer och frekvenserna presenteras nedan. Biverkningarna för andra indikationer förväntas vara liknande som biverkningarna vid kolorektalcancer.

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

Neutropeni är en dosbegränsande toxisk effekt. Neutropeni var reversibel och inte kumulativ, mediantiden till det lägsta värdet var åtta dagar vid både mono- och kombinationsterapi.

Övergående allvarligt akut kolinerget syndrom har observerats som en mycket vanlig biverkning.

De huvudsakliga symtomen definierades som tidig diarré och en varierande symtombild med symtom såsom buksmärta, svettningar, mios och ökad salivering som inträffade under eller inom de första 24 timmarna efter infusion av irinotekan. Dessa symtom upphör efter atropinbehandling (se avsnitt 4.4).

Monoterapi

Följande biverkningar anses eventuellt eller sannolikt vara relaterade till administrering av irinotekan och har rapporterats hos 765 patienter med den rekommenderade dosen 350 mg/m^2 som monoterapi. Inom varje frekvensgrupp presenteras oönskade effekter med fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$).

Biverkningar som rapporterats med irinotekan som monoterapi (schema med 350 mg/m^2 var 3:e vecka)		
Organsystem enligt MedDRA	Frekvenskategori	Föredragen term
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni
	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Trombocytopeni

	Vanliga	Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Kolinergt syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Mycket vanliga	Kräkningar
	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation
	Mycket vanliga	Pyrex
	Mycket vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt kreatinin i blodet
	Vanliga	Förhöjda transaminaser (ALAT och ASAT)
	Vanliga	Förhöjt bilirubin i blodet
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet

Beskrivning av utvalda biverkningar (monoterapi):

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

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

Förstoppning observerades hos mindre än 10 % av patienterna.

Neutropeni observerades hos 78,7 % av patienterna och var svår (neutrofil < 500 celler/ mm^3) hos 22,6 % av patienterna. I 18 % av de evaluerbara behandlingscyklerna var neutrofiltalet under 1,000 celler/ mm^3 , inklusive 7,6 % där neutrofiltalet var < 500 celler/ mm^3 .

Fullständig återhämtning hade vanligtvis skett dag 22.

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

Infektion förekom hos cirka 10,3 % av patienterna (2,5 % av cyklerna) och var förknippat med svår neutropeni hos cirka 5,3 % av patienterna (1,1 % av cyklerna) och resulterade i 2 dödsfall.

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

Trombocytopeni ($< 100\,000$ celler/ mm^3) observerades hos 7,4 % av patienterna och i 1,8 % av cyklerna, inklusive ett trombocytantal på $\leq 50\,000$ celler/ mm^3 hos 0,9 % av patienterna och i 0,2 % av cyklerna.

Nästan alla patienter hade återhämtat sig inom 22 dagar.

Akut kolinergt syndrom: Övergående allvarligt akut kolinergt 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 tydligt fastställs.

Pyrexia utan infektion och utan samtidig svår neutropeni uppträdde hos 12 % av patienterna som behandlades med monoterapi.

Laboratorietester: Övergående och lindrigt till måttligt förhöjda serumnivåer av antingen transaminaser, alkaliskt fosfatase eller bilirubin observerades hos 9,2 %, 8,1 % respektive 1,8 % av patienterna utan progredierande levermetastaser.

Övergående och lindrigt till måttligt förhöjda serumnivåer av kreatinin observerades hos 7,3 % av patienterna.

Kombinationsterapi

Biverkningar specificerade i detta avsnitt gäller för irinotekan.

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

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

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

Hypertension av grad 3 var den främsta signifikanta risken associerad vid tillägg av bevacizumab till bolus med irinotekan/5FU/FA. Dessutom fanns det en liten ökning av kemoterapibiverkningarna diarré och leukopeni av grad 3/4 med denna regim jämfört med patienten som fick bolus med endast irinotekan/5FU/FA. För fullständig information om biverkningar för bevacizumab, se produktresumén för bevacizumab.

Irinotekan har studerats i kombination med 5FU och FA för metastaserande kolorektalcancer.

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

Följande biverkningar anses eventuellt eller sannolikt vara relaterade till administrering av irinotekan och har rapporterats hos 145 patienter behandlade med irinotekan i kombinationsterapi med 5FU/FA varannan vecka med den rekommenderade dosen på 180 mg/m².

Biverkningar som rapporterats med irinotekan i kombinationsterapi (schema med 180 mg/m² varannan vecka)		
Organsystem enligt MedDRA	Frekvenskategori	Föredragen term
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni
	Mycket vanliga	Neutropeni

Biverkningar som rapporterats med irinotekan i kombinationsterapi (schema med 180 mg/m² varannan vecka)		
Organsystem enligt MedDRA	Frekvenskategori	Föredragen term
	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Febril neutropeni
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Kolinerget syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Mycket vanliga	Kräkningar
	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci (reversibel)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Slemhinneinflammation
	Mycket vanliga	Asteni
	Vanliga	Pyrexia
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser (ALAT och ASAT)
	Mycket vanliga	Förhöjt bilirubin i blodet
	Mycket vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet

Beskrivning av utvalda biverkningar (kombinationsterapi):

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

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

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

Neutropeni observerades hos 82,5 % av patienterna och var svår (neutrofil < 500 celler/mm³) hos 9,8 % av patienterna. Neutrofil under 1 000 celler/mm³ observerades i 67,3 % av de evaluerbara behandlingscyklerna, inklusive 2,7 % med neutrofil < 500 celler/mm³. Fullständig återhämtning skedde i regel inom 7–8 dagar.

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

Infektioner inträffade hos cirka 2 % av patienterna (0,5 % av cyklerna) och var förknippade med svår neutropeni hos cirka 2,1 % av patienterna (0,5 % av cyklerna) och resulterade i ett dödsfall.

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

Trombocytopeni ($< 100\,000$ celler/mm³) observerades hos 32,6 % av patienterna och i 21,8 % av cyklerna. Inga fall av svår trombocytopeni ($< 50\,000$ celler/mm³) observerades.

Akut kolinerget syndrom: Övergående allvarligt akut kolinerget syndrom observerades hos 1,4 % av patienterna som behandlades med kombinationsterapi.

Asteni var svår hos 6,2 % av patienterna som behandlades med kombinationsterapi. Orsakssambandet med irinotekan har inte tydligt fastställts.

Pyrexia utan infektion och utan samtidig svår neutropeni uppträdde hos 6,2 % av patienterna som behandlades med kombinationsterapi.

Laboratorietester: Övergående serumnivåer (grad 1 och 2) av antingen ALAT, ASAT, alkaliskt fosfat 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. Ingen grad 4 observerades.

Ökning av amylas och/eller lipas har i sällsynta fall rapporterats.

Sällsynta fall av hypokalemi och hyponatremi oftast relaterat till diarré och kräkningar har rapporterats.

Andra biverkningar som rapporterats i kliniska studier med veckovis behandling för irinotekan

Följande ytterligare läkemedelsrelaterade biverkningar har rapporterats i kliniska studier med irinotekan: smärta, sepsis, anorektal sjukdom, gastrointestinal candidainfektion, hypomagnesemi, utslag, hudtecken, gångrubbning, förvirring, huvudvärk, synkope, rodnad, bradykardi, urinvägsinfektion, bröstsmärtor, förhöjt gammaglutamyltransferas, extravasation och tumörllyssyndrom, hjärt-kärlsjukdomar (angina pectoris, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, myokardischemi, perifer kärlsjukdom, kärlsjukdom) och tromboemboliska händelser (artärtrombos, cerebral infarkt, stroke, djup ventrombos, perifer embolism, lungembolism, tromboflebit, trombos och plötslig död) (se avsnitt 4.4).

Uppföljning efter marknadsintroduktion

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

Organsystem enligt MedDRA	Föredragen term
Infektioner och infestationer	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudomembranös kolit (varav ett fall har dokumenterats bakteriologiskt (<i>Clostridium difficile</i>)) • Sepsis • Svampinfektioner* • Virusinfektioner†
Blodet och lymfsystemet	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocytopeni med trombocytantikroppar
Immunsystemet	<ul style="list-style-type: none"> • Överkänslighet • Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	<ul style="list-style-type: none"> • Dehydrering (associerat med diarré och kräkningar) • Hypovolemi
Centrala och perifera nervsystemet	<ul style="list-style-type: none"> • Talrubbningar av en generellt sett övergående art, i vissa fall var händelsen associerad med det kolinerga syndrom som observerats under eller kort efter infusion av irinotekan • Parestesi • Ofrivilliga muskelsammandragningar
Hjärtat	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension (under eller efter infusion) • Hjärt-cirkulationssvikt‡
Blodkärl	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotension‡
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<ul style="list-style-type: none"> • Interstitiell lungsjukdom, påvisbar i form av lunginfiltrat, är mindre vanligt vid irinotekanbehandling; tidiga effekter som dyspné har rapporterats (se avsnitt 4.4). • Dyspné (se avsnitt 4.4) • Hicka

Organsystem enligt MedDRA	Föredragen term
Magtarmkanalen	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinal obstruktion • Ileus: fall av ileus utan föregående kolit har också rapporterats • Megakolon • Gastrointestinala blödningar • Kolit; i vissa fall komplicerades kolit av ulceration, blödning, ileus eller infektion • Tyflit • Ischemisk kolit • Ulcerös kolit • Symptomatisk eller asymptomatisk förhöjning av pankreasenzym • Tarmperforation
Lever och gallvägar	<ul style="list-style-type: none"> • Steatohepatit • Leversteatos
Hud och subkutan vävnad	<ul style="list-style-type: none"> • Hudreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<ul style="list-style-type: none"> • Kramper
Njurar och urinvägar	<ul style="list-style-type: none"> • Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt, generellt hos patienter som blev infekterade och/eller fick volymminskning från svåra gastrointestinala toxiciteter[‡] • Njurinsufficiens[‡]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<ul style="list-style-type: none"> • Reaktionen på infusionsstället
Undersökningar	<ul style="list-style-type: none"> • Förhöjt amylas • Förhöjt lipas • Hypokalemi • Hyponatremi, oftast associerat med diarré eller kräkningar • Förhöjda transaminaser (d.v.s. ASAT och ALAT) utan progredierande levermetastaser har i sällsynta fall rapporterats.

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

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

‡ Infrekventa fall av njurinsufficiens, hypotension och hjärt-cirkulationssvikt har observerats hos patienter som upplevde episoder med dehydrering associerade med diarré och/eller kräkningar eller sepsis.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoserings upp till ungefär två gånger den terapeutiska dosen har rapporterats, vilket kan leda till dödlig utgång. De mest signifikanta biverkningarna som rapporterades var svår neutropeni och svår diarré.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01CE02

Verkningsmekanism

Prekliniska data:

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

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

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

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

Kliniska data:

Kombinationsterapi som första linjens behandling vid metastaserande kolorektalcancer

Vid kombinationsbehandling med folinsyra och 5-fluorouracil:

En fas III-studie genomfördes med 385 tidigare obehandlade patienter med metastaserande kolorektalcancer som behandlades antingen med dosering varannan vecka (se avsnitt 4.2) eller med dosering varje vecka. Patienter som behandlades med dosering varannan vecka fick 180 mg/m² irinotekan dag 1 varannan vecka, åtföljt samma dag av infusion med folinsyra (200 mg/m² under 2 timmar) samt 5-fluorouracil (400 mg/m² som intravenös bolusinjektion åtföljt av 600 mg/m² infunderat intravenöst under 22 timmar). Dag 2 gavs folinsyra och 5-fluorouracil i samma doser och på samma sätt. Vid behandling varje vecka gavs 80 mg/m² irinotekan åtföljt av folinsyra (500 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar) och sedan 5-fluorouracil (2 300 mg/m² som intravenös infusion under 24 timmar) i sex veckor.

I studien av kombinationsbehandling med de två ovanstående regimerna utvärderades effekten av

irinotekan hos 198 behandlade patienter:

	Samtliga patienter (n=198)		Veckovis behandling (n=50)		Varannan veckas behandling (n=148)	
	IRIN +5FU/FA	5FU/FA	IRIN +5FU/FA	5FU/ FA	IRIN +5FU/FA	5FU/FA
Responsfrekvens (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
p-värde	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Mediantid till progress (månader)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p-värde	p<0,001		NS		p=0,001	
Median responsduration (månader)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p-värde	NS		p=0,043		NS	
Medianduration av respons och stabilisering (månader)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p-värde	p<0,001		NS		p=0,003	
Mediantid till terapimisslyckande (månader)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p-värde	p=0,0014		NS		p<0,001	
Medianöverlevnad (månader)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p-värde	p=0,028		NS		p=0,041	

IRIN: Irinotekan

5FU: 5-Fluorouracil

FA: folinsyra

NS: icke signifikant

* Enligt protokollanalys

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

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

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

Vid kombinationsterapi med bevacizumab:

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

	AVF2107g	
	Arm 1 Irinotekan/5FU/folinsyra/placebo	Arm 2 Irinotekan/5FU/folinsyra/ bevacizumab ^a
Antal patienter	411	402
Överlevnad		
Mediantid (månader)	15,6	20,3
95% konfidensintervall	14,29–16,99	18,46–24,18
Hazard ratio ^b		0,660
p-värde		0,00004
Progressionsfri överlevnad		
Mediantid (månader)	6,2	10,6
Hazard ratio ^b		0,54
p-värde		<0,0001
Responsfrekvens		
Frekvens (%)	34,8	44,8
95% konfidensintervall	30,2–39,6	39,9–49,8
p-värde		0,0036
Responsduration		
Mediantid (månader)	7,1	10,4
25–75 percentil (månader)	4,7–11,8	6,7–15,0

^a 5 mg/kg varannan vecka

^b Relativt kontrollarmen

I kombinationsterapi med cetuximab:

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

Effektdata från denna studie är sammanfattade i tabellen nedan:

Variabel/statistik	Total population		Population med KRAS vildtyp	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (95% KI)	46,9 (42,9; 51,0)	38,7 (34,8; 42,8)	59,3 (51,6; 66,7)	43,2 (35,8; 50,9)
p-värde	0,0038		0,0025	
PFS				
Hazard Ratio (95% KI)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
p-värde	0,0479		0,0167	

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

I kombinationsterapi med capecitabin:

Data från en randomiserad, kontrollerad fas-III studie (CAIRO) stödjer användningen av capecitabin i en startdos om 1 000 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. Åttahundratjugo (820) patienter randomiserades till att få antingen sekventiell behandling (n=410) eller kombinationsbehandling (n=410). Sekventiell behandling bestod av första linjens behandling med capecitabin (1 250 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar), i andra linjen irinotekan (350

mg/m² på dag 1) och i tredje linjen kombination med capecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) och oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Kombinationsbehandling bestod av första linjens behandling med capecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) kombinerat med irinotekan (250 mg/m² på dag 1) (XELIRI) och i andra linjen capecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i 14 dagar) plus oxaliplatin (130 mg/m² på dag 1). Samtliga behandlingscykler administrerades i intervall om 3 veckor. I första linjens behandling var mediantid till progressionsfri överlevnad i ”intent-to-treat”-populationen 5,8 månader (95 % konfidensintervall 5,1–6,2 månader) för capecitabin monoterapi och 7,8 månader (95 % konfidensintervall 7,0–8,3 månader) för XELIRI (p=0,0002).

Data från en interimsanalys från en multicenter, randomiserad, kontrollerad fas-II-studie (AIO KRK 0604) stödjer användningen av capecitabin i en startdos om 800 mg/m² i 2 veckor var tredje vecka i kombination med irinotekan och bevacizumab vid första linjens behandling av patienter med metastaserad kolorektalcancer. Etthundrafemton (115) patienter randomiserades till behandling med capecitabin kombinerat med irinotekan (XELIRI) och bevacizumab: capecitabin (800 mg/m² två gånger dagligen i 2 veckor följt av en 7-dagars viloperiod), irinotekan (200 mg/m² som en 30 minuters infusion dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30–90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka); totalt var 118 patienter randomiserade till behandling med capecitabin kombinerat med oxaliplatin plus bevacizumab: capecitabin (1 000 mg/m² två gånger dagligen i två veckor följt av en 7-dagars viloperiod), oxaliplatin (130 mg/m² som en 2 timmars infusion på dag 1 var tredje vecka) och bevacizumab (7,5 mg/kg som en 30–90 minuters infusion på dag 1 var tredje vecka). Progressionsfri överlevnad vid 6 månader i ”intent-to-treat”-populationen var 80 % (XELIRI plus bevacizumab) jämfört med 74 % (XELOX plus bevacizumab). Responsfrekvens (komplett respons plus delvis respons) var 45 % (XELOX plus bevacizumab) jämfört med 47 % (XELIRI plus bevacizumab).

Monoterapi som andra linjens behandling vid metastatisk kolorektalcancer

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

	Fas III					
	Irinotekan v/s understödjande behandling			Irinotekan v/s 5FU		
	Irinotekan n = 183	Under- stödjande behandling n = 90	p-värden	Irinotekan n = 127	5FU n = 129	p-värden
Progressionsfri överlevnad vid 6 månader (%)	NA	NA		33,5*	26,7	p = 0,03
Överlevnad vid 12 månader (%)	36,2	13,8	p = 0,0001	44,8*	32,4	p = 0,0351
Medianöverlevnad (månader)	9,2	6,5	p = 0,0001	10,8*	8,5	p = 0,0351

NA: Ej analyserat

* Statistiskt signifikant skillnad

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

Därutöver har icke jämförande fas II-studier genomförts med veckovis dosering till 304 patienter, som fått 125 mg/m² som intravenös infusion under 90 minuter under fyra på varandra följande veckor följda av en 2 veckors viloperiod. I dessa studier var mediantiden till progression 17 veckor, och medianöverlevnaden var 10 månader. Liknande säkerhetsprofil observerades vid veckovis dosering hos 193 patienter med startdosen 125 mg/m² jämfört med patienter som behandlats med en dos var 3:e vecka. Mediantiden till den första flytande avföringen var elva dagar.

I kombinationsterapi med cetuximab efter svikt av irinotekainnehållande cytostatikabehandling

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

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

IMCL CP02-9923: Denna öppna enarmad-studie undersökte kombinationsterapin hos 138 patienter.

Effektdata från dessa studier sammanfattas i tabellen nedan

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

KI= konfidensintervall; DCR= disease control rate (patienter med komplett respons, partiell respons eller stabil sjukdom i minst 6 veckor); ORR= objective response rate (patienter med komplett respons eller partiell respons); OS= överlevnad; PFS= progressionsfri överlevnad.

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

Patienter med nedsatt UGT1A1 aktivitet:

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

Om irinotekan administreras till patienter som man vet är homozygota för UGT1A1*28, ska den vanliga startdosen användas, men dessa patienter ska följas noga för tecken på hematologisk toxicitet.

Om hematologisk toxicitet har uppstått under tidigare behandling kan en reducerad startdos vara lämplig för dessa patienter. Den exakta dosreduktionen i denna patientgrupp är inte fastställd och påföljande dosjusteringar bör baseras på hur den individuella patienten tolererar behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Medelvärden för de högsta koncentrationerna av irinotekan och SN-38 i plasma som uppnåddes i slutet av infusionen av den rekommenderade dosen av 350 mg/m² var 7,7 µgram/ml respektive 56 ng/ml vardera, och medelvärden för arean under kurvan (AUC) var 34 µgram/timme/ml respektive 451 ng/timme/ml, vardera. Stora interindividuella skillnader av farmakokinetiska parametrar observerades i allmänhet för SN-38.

Distribution

I fas I-studien av 60 patienter där dosen 100 till 750 mg/m² gavs som intravenös infusion under 30 minuter en gång var tredje vecka var distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) 157 liter/m².

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

Metabolism

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

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

- Hydrolys med karboxylesteras till den aktiva metaboliten SN-38. SN-38 elimineras främst via glukuronidering och vidare med biliär och renal utsöndring (mindre än 0,5 % av irinotekandosen). SN-38-glukuronid hydrolyseras troligen sedan i tarmen.
- Oxidationer beroende av cytokrom P450 3A-enzym som resulterar i öppnandet av den yttersta 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. Av metaboliterna har endast SN-38 signifikant cytotoxisk aktivitet.

Eliminering

I en fas I-studie hos 60 patienter där dosen 100 till 750 mg/m² gavs som intravenös infusion under 30 minuter en gång var tredje vecka, visade irinotekan en eliminationsprofil som antingen var bifasisk eller trifasisk. Medelvärdet för clearance i plasma var 15 liter/timme/m². Medelvärdet för halveringstiden i plasma var 12 minuter för den första fasen av den trifasiska modellen, 2,5 timmar för den andra fasen och 14,2 timmar för den terminala fasen. SN-38 visade en bifasisk eliminationsprofil med ett medelvärde på 13,8 timmar för den terminala halveringstiden.

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

hos cancerpatienter med normala levervärden.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Irinotekan och SN-38 har visats vara mutagena både *in vitro* i kromosomaberrationstest på CHO-celler och *in vivo* i mikrokärntest på möss.

Ingen mutagenicitet har dock påvisats i Ames test.

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

Toxicitetsstudier av enkeldos och upprepade doser av irinotekan har genomförts på möss, råttor och hundar. De viktigaste toxiska effekterna sågs i de blodbildande och lymfatiske systemen. På hundar rapporterades fördröjd diarré i samband med atrofi och fokala nekros av tarmslemhinnan. Alopeci observerades också hos hundar.

Svårighetsgraden av dessa effekter var dosrelaterad och reversibel.

Reproduktion

Irinotekan var teratogent hos råttor och kaniner vid doser som var lägre än den terapeutiska dosen för människor. Råttungar vars moder hade behandlats med irinotekan och som hade yttre avvikelser uppvisade nedsatt fertilitet. Detta sågs inte hos morfologiskt normala ungar. Hos dräktiga råttor sågs minskad placentavikt och hos avkomman minskad livsduglighet hos foster och ökade beteendeavvikelser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten för öppnade injektionsflaskor är 3 år.

När injektionsflaskan med irinotekan väl öppnats måste den användas omedelbart eftersom den inte innehåller något konserveringsmedel.

Stabilitet efter beredning

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

Använd inte läkemedlet om du observerar synliga partiklar i koncentratet eller lösningen för infusionsvätskan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskor i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

Liksom andra cytostatika måste infusioner med irinotekan beredas och hanteras med försiktighet. Glasögon, mask och handskar måste användas.

Gravida kvinnor ska inte hantera cytostatika.

Om irinotekankoncentrat till infusionsvätska eller färdigberedd infusionsvätska kommer i kontakt med

huden, tvätta omedelbart noga med tvål och vatten. Om irinotekankoncentrat till infusionsvätska eller infusionsvätska kommer i kontakt med slemhinnor, tvätta omedelbart med vatten.

Beredning av administrering av intravenös infusion

Infusioner med irinotekan ska liksom andra injektionsläkemedel beredas aseptiskt (se avsnitt 6.3).

Produkten måste kasseras enligt standardprocedurer för cytotoxiska medel om fällning observeras i injektionsflaskan eller infusionslösningen.

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

Avfall

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy,
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17613

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.6.2003 / 10.6.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.04.2021